

DIE WIRKUNG VON DEXAMETHASON
UND ALDOSTERON
BEI PATIENTEN MIT PERIFOKALEM HIRNÖDEM
- Eine Doppelblindstudie -

Lucretia Chaussy

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel

Die Wirkung von Dexamethason und Aldosteron
bei Patienten mit perifokalem Hirnödem.
- Eine Doppelblindstudie -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lucretia Chaussy
geb. Guggemos

aus München

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. A. Baethmann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1979



Meinen geduldigen Eltern in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551913_0057

INHALT

	Seite
<u>A. Einleitung</u>	1
<u>B. Methodik</u>	4
1. Organisation der Doppelblindstudie	4
2. Auswahl der Patienten	4
3. Verlaufsprotokoll	5
4. Intraoperative Gewebsentnahme	6
5. Bestimmungsmethoden	7
5.1. Gewebe	7
5.1.1. Wassergehalt	7
5.1.2. Elektrolyte	7
5.1.3. Enzyme	7
5.1.4. Metabolite	8
5.2. Plasma und Urin	9
5.2.1. Elektrolyte	9
5.2.2. Osmolalität	9
6. Klinisch-neurologische Beurteilung der Patienten	9
7. Messung der regionalen Hirndurchblutung	9
8. Statistik	10
<u>C. Ergebnisse</u>	12
1. Aufschlüsselung der Gruppen - präoperative Vergleichbarkeit	12
2. Laborbefunde	16
2.1. Gewebe	16
2.1.1. Wassergehalt im perifokalen Hirngewebe	16
2.1.2. Elektrolyte	17
2.1.3. Parameter des Energiestoffwechsels	19
2.1.4. Enzyme in Mark und Rinde	20
2.2. Plasma	22
2.2.1. Elektrolyte	22
2.2.2. Osmolalität	25

	Seite
2.3. Elektrolyte und Osmolalität im Urin	25
2.3.1. Urinvolumen	25
2.3.2. Elektrolyte	26
2.3.3. Osmolalität im 24-h-Urin	28
3. Klinische Verlaufsbeobachtungen	29
3.1. Mittlerer arterieller Druck während der Steroidbehandlung	29
3.2. Säure-Basen-Status	30
3.3. Komplikationen während des klinischen post-operativen Verlaufes	32
3.4. Beurteilung des klinischen Befundes - neurologischer Status und Verlauf - in der post-operativen Phase	33
<u>D. Diskussion</u>	38
1. Stand der Erkenntnisse über Pathophysiologie und Pathogenese des Hirnödems	38
2. Besonderheiten des perifokalen Hirnödems bei Tumoren	41
3. Probleme bei der Diagnostik des Hirnödems	43
4. Therapie des Hirnödems	45
5. Grundlagen der Hirnödem-Therapie mit Steroiden	46
6. Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe nach Vorbehandlung mit Dexamethason bzw. Aldosteron	49
7. Hämodynamische Folgen der Raumforderung	51
8. Enzymaktivität im Hirngewebe nach Steroidbehandlung	54
9. Wirkung der Steroidtherapie auf Plasma- und Urinelektrolyte	55
10. Mögliche Nebenwirkungen der Steroidtherapie	56
11. Problematik der klinischen Beurteilung des neurologischen Status	59
12. Die Therapie des perifokalen Hirnödems mit Dexamethason bzw. Aldosteron	62
<u>E. Zusammenfassung</u>	67
<u>F. Literaturverzeichnis</u>	69

A. Einleitung

Das Hirnödem stellt nach wie vor eine der größten Komplikationen bei neurologischen Erkrankungen und neurochirurgischen Eingriffen dar. Neben dem Schädel-Hirn-Trauma und großen neurochirurgischen Operationen können Tumoren, Blutungen und Infarkte des Cerebrums, aber auch systemische Erkrankungen, wie maligne Hypertonie oder eine schwere respiratorische Insuffizienz, zum Hirnödem führen. Das Hirnödem ist definiert als Wasseraufnahme des Hirngewebes mit Volumenvermehrung (59, 106).

Die Diagnostik und Therapie dieser, für den Patienten so entscheidenden Komplikation stellt den Kliniker vor große Probleme. Klinisch weisen nur indirekte und unspezifische Zeichen auf das Vorliegen eines Hirnödems hin. Der Patient reagiert auf die durch das Hirnödem hervorgerufene intrakranielle Drucksteigerung mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel. Es kann zur Stauungspapille und zu Bewußtseinsstörungen kommen. Schließlich treten Einklemmungserscheinungen am Tentorium cerebelli und Foramen magnum auf, die zu schwerwiegenden vegetativen Störungen führen (59).

Das pathologisch-anatomische Bild im Endzustand sind abgeplattete Gyri, verstrichene Sulci, Verquellung der Zisternen und ein Druckkonus im Bereich des Kleinhirns. Seit 1967 werden auf Vorschlag des amerikanischen Neuropathologen KLATZO, aufgrund verschiedener Entstehungsmechanismen, zwei primäre Hirnödemformen unterschieden: das sogenannte "vasogene" und "zytotoxische" Hirnödem. Histologisch läßt sich beim vasogenen Hirnödem aufgrund einer Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke eine interstitielle Flüssigkeitsanreicherung mit Erweiterung des Extrazellulärspaces nachweisen. Beim primär zytotoxischen Hirnödem ist die Funktion der Blut-Hirn-Schranke erhalten. Hier findet sich die Flüssigkeitseinlagerung im intrazellulären Kompartiment auf Kosten des schrumpfenden Extrazellulärspaces (2, 68, 86, 99, 138).

Im Zusammenhang mit diesen morphologischen Veränderungen treten Störungen der biochemischen Funktion auf. Zwischen der Na^+ - und

Wassereinlagerung in das Gewebe besteht eine enge Korrelation. Die Flüssigkeitsretention wird auf eine Störung von Ionentransportmechanismen zurückgeführt. Aus klinischen Studien gibt es Hinweise auf eine Veränderung des Energiestoffwechsels, wie z.B. eine Verminderung des Kreatin- und Adenosintriphosphatgehaltes oder eine Stimulierung der Glykolyse (5, 7, 134, 138).

Die pathologisch-anatomischen und biochemischen Veränderungen des Hirngewebes beim Hirnödem konnten zwar in einzelnen Fällen am Patienten bestätigt werden, sind jedoch in der Hauptsache aus tierexperimentellen Untersuchungen bekannt (137).

In den meisten Fällen ist die Verifizierung des Hirnödems beim Patienten nur indirekt, d.h. durch Diagnose von klinischen Störungen möglich. Intraoperativ kann ein Hirnödem makroskopisch oder auch durch morphologische oder biochemische Untersuchungen diagnostiziert werden. Alternativ kann die Registrierung des intrakraniellen Druckes (IKD) zur Diagnosestellung herangezogen werden. Diese Methode ist jedoch kein direktes Verfahren zum Nachweis eines Hirnödems. Der Mangel an einem routinemäßig anwendbaren Diagnoseverfahren erschwert auch die Kontrolle der Hirnödem-Therapie.

Neuerdings besteht in der axialen Computertomographie die Möglichkeit, ein Hirnödem sichtbar zu machen. Mit Hilfe dieser Methode können intrakranielle Prozesse, welche eine andere Absorption von Röntgenstrahlen als normales Hirngewebe haben, nachgewiesen werden.

Der direkte quantitative Nachweis eines Hirnödems ist nur möglich durch die Analyse intraoperativ entnommener Hirngewebs-Proben.

Eine der Hauptschwierigkeiten beim Nachweis eines Hirnödems durch Analyse von Hirngewebe besteht darin, daß Verteilungsquotienten für Elektrolyte, Enzyme, Metabolite und Wasser im Normalgewebe nicht bekannt sind. Die uns zur Verfügung stehenden Angaben resultieren aus Sektionsmaterial oder intraoperativ entnommenem Gewebe, so daß es ungewiß ist, ob sie den Normalwerten entsprechen (137, 180).

Ein Problem der ausschließlich klinisch-neurologischen Verlaufskontrolle einer Hirnödemtherapie ist, daß der klinische Zustand des Patienten nicht allein durch das Ödem bedingt ist, sondern auch durch den primären Prozeß, der das Ödem verursacht hat. Selbst wenn die Therapie des Hirnödems erfolgreich war, d.h. zur Entwässerung des Gewebes oder zur Normalisierung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion geführt hat, kann der klinisch-neurologische Zustand unverändert sein, weil der primäre Prozeß nicht beeinflußt worden ist.

Im Institut für Chirurgische Forschung und an der Neurochirurgischen Klinik der Universität wurde versucht, die klinische Hirn-Ödem-Diagnostik durch objektive Parameter, wie z.B. durch die Messung des Gewebswasser- und Elektrolytgehaltes im perifokalen Hirngewebe zu ergänzen. Erste Untersuchungen dieser Art wurden von REULEN und Mitarbeitern bei neurochirurgischen Patienten durchgeführt, wobei auch Parameter des Energiestoffwechsels einbezogen wurden. Spätere Untersuchungen von SCHMIEDEK, ÖTTINGER und SCHNEIDER über die Behandlung des perifokalen Hirnödems mit Spirolakton bzw. Aldosteron, schienen den Wert dieser Methode zu bestätigen (109, 148, 151). Aus diesem Grunde wurde in den vorliegenden Untersuchungen auf dieses Verfahren zurückgegriffen. Hinzu kam die Durchführung der Untersuchungen unter den Bedingungen einer Doppelblindstudie. Da Kortikosteroide in verschiedenen Zielorganen bestimmte Enzyme induzieren können, ist auch der Frage nachgegangen worden, ob dies für das menschliche Hirngewebe ebenfalls zutrifft. Die Messung der Enzymaktivitäten diente jedoch nicht der Beurteilung des Therapieeffektes. Da Aldosteron ein stark wirkendes Mineralokortikosteroid ist, waren ergänzend Kontrollen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, sowie des Blutdruckes notwendig.

B. Methodik

1. Organisation der Doppelblindstudie

Es war der direkte klinische Vergleich des Mineralokortikosterooids Aldosteron und des Glucokortikosterooids Dexamethason mit einem Placebo beim perifokalen Hirnödem vorgesehen. Es wurden drei Patientenkollektive gebildet. Die Patienten erhielten entweder Dexamethason (Decadron - Sharp & Dohme, München) oder Aldosteron (Aldocorten - Ciba AG, Wehr, Baden) bzw. ein Placebo (NaCl). Aus pharmakologischen Gründen war es nicht möglich, die beiden Steroide in Ampullen mit identischem Volumen bereitzustellen.

Die Dexamethason-Ampullen enthielten 2 ml in einer Konzentration von 4 mg Decadron/ml. Aldosteron war in 10 ml Ampullen abgefüllt, mit einer Konzentration von 0,5 mg Aldocorten/ml. Es mußten deshalb, um die Kriterien einer Doppelblindstudie zu wahren, zwei Placebogruppen gebildet werden.

Die Randomisierung und Codierung der Ampullen wurde von der Firma Sharp & Dohme durchgeführt. Der Schlüssel für den Code blieb bis nach Abschluß der Studie beim Hersteller. Für etwaige Notfälle wurde ein versiegelter Umschlag mit dem Code der betreffenden Ampullenserie auf der Wachstation hinterlegt. Die Patienten der Dexamethason-Gruppe erhielten 2 x 8 mg Decadron, die der Aldosteron-Gruppe 2 x 5 mg Aldocorten/Tag i.m. Die Patienten der Placebo-Gruppe erhielten das Placebo in entsprechendem Volumen. In der Dexamethason-Gruppe wurde die Therapie - nach drei postoperativen Behandlungstagen - ausschleichend mit 2 x 4, 2 x 2 und 1 x 2 mg/Tag, über drei Tage, beendet.

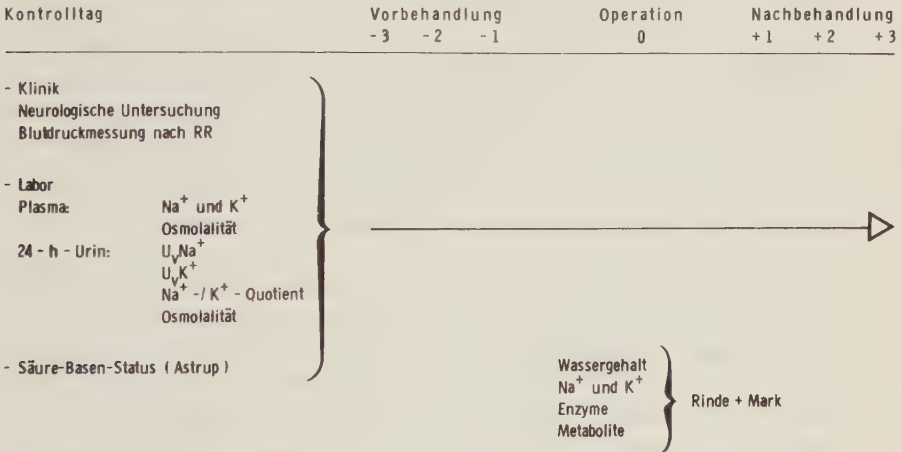
2. Auswahl der Patienten

Die Patienten der Doppelblindstudie mußten alle wegen eines Großhirntumors operiert werden. Dabei wurden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, deren klinischer Zustand eine Beobachtung an einem Kontrolltag und eine daran anschließende dreitägige Vorbehandlung erlaubte und bei denen die Lokalisation des Tumors eine intraoperative Gewebsentnahme zuließ. Das waren Tu-

moren, die fronto-, temporo-, oder occipitopolar lagen. Die Patienten unterlagen keiner Diät oder Flüssigkeitsbeschränkung. Eine weitere medikamentöse Behandlung wurde vermieden, es sei denn, Krampfanfälle oder klinische Symptome für eine zunehmende intrakranielle Drucksteigerung machten ein Eingreifen erforderlich. Trat dieser Fall im präoperativen Behandlungszeitraum ein, wurden die Patienten aus der Studie ausgesondert.

Wegen der Inhomogenität des Patientengutes war ursprünglich geplant, wenigstens 45 Patienten zu untersuchen. Nach Beendigung der Studie mußten jedoch 7 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden, so daß diese Zahl nicht eingehalten werden konnte. Es wurden in der Placebo-Gruppe 13 Patienten, in der Dexamethason-Gruppe 12 und in der Aldosteron-Gruppe 13 Patienten untersucht und behandelt.

3. Verlaufsprotokoll



Tab. 1: Untersuchungsprotokoll der Doppelblindstudie (tägliche klinische und Laboruntersuchungen während des Behandlungszeitraumes). Die Therapie wurde am 3. präoperativen Tag (-3) begonnen und bis zum 3. postoperativen Tag (+3) fortgesetzt. In der Dexamethasongruppe wurde die Therapie über drei Tage ausschleichend beendet.

Nach Abschluß der Kontrolluntersuchungen, wobei ein kompletter neurologischer Status besonders wichtig war, wurde am dritten präoperativen Tag mit der Therapie begonnen. Die täglichen Kontrollen betrafen, neben der Überwachung des klinischen Verlaufes, die Na^+ - und K^+ -Konzentration sowie die Osmolalität im Plasma und 24-Stunden-Sammelurin. Eine tägliche Blutdruckmessung im Liegen, nach RIVA ROCCI, schloß sich der intravenösen Blutentnahme morgens an. Außerdem wurde am zweiten präoperativen Tag, sowie am Operationstag etwa 2 - 4 Stunden nach Narkoseende und am zweiten postoperativen Tag der Säure-Basen-Status im Kapillarblut aus der Fingerbeere bestimmt (Astrup-Micro-Equipment, Radiometer, Kopenhagen).

Bei 20 Patienten wurde die regionale Hirndurchblutung der betroffenen Hemisphäre zu Beginn der Studie, mittels intraarterieller Xenon-133 Injektion gemessen (97).

4. Intraoperative Gewebsentnahme

Intraoperativ wurde, nach Eröffnen der Dura, zuerst durch Gefrierstopverfahren Gewebe aus der Hirnrinde zur Bestimmung labiler Metabolite wie Kreatinphosphat (CP), Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP), Lactat und Pyruvat gewonnen. Außerdem wurden mittels Skalpelli und Faßzange Gewebeproben aus Rinde und Mark entnommen, um die Enzyme des Citratzyklus wie Citratsynthase (CE = Condensing Enzyme), NADP-abhängige Isocitratdehydrogenase (NADP-IDH), Glutamatdehydrogenase (GluDH), Malatdehydrogenase (MDH), ferner die Glutamat-Oxalacetattransaminase (GOT) und Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH), zu bestimmen. In den gleichen Gewebeproben wurden Wasser- sowie Na^+ - und K^+ -Konzentration gemessen. Dabei ergaben sich je nach Lage und Größe des Tumors gelegentlich Schwierigkeiten, weil die Gewebeproben unter Umständen sehr klein waren.

5.-----Bestimmungsmethoden

5.1. Gewebe

5.1.1. Wassergehalt

Die Gewebeproben wurden im Trockenschrank bei einer Temperatur von 110°C 24 Stunden lang getrocknet. Der Wassergehalt ergab sich aus der Differenz zwischen Frisch- und Trockengewicht.

5.1.2. Elektrolyte

Anschließend wurde das Gewebe, nach vorherigem Mörsern, feucht verascht. Es wurden jeweils 15 - 20 mg des Gewebepulvers in ein Reagenzglas eingewogen, 1,5 ml einer 65%igen Salpetersäure p.A. zugesetzt und nach 30minütigem Kochen im Wasserbad mit 1 ml 30%iger Perchlorsäure versetzt. In diesem Extrakt wurde nach weiterer Verdünnung die Natrium- und Kaliumkonzentration (Na^+ : 500fach, K^+ : 2500fach) flammenphotometrisch bestimmt (Flammenphotometer Eppendorf, Fa. Netheler & Hinz). Zur Messung wurden 5 Eichstandardlösungen für Natrium (50, 70, 90, 110, 140 meq/l) sowie 3 Eichstandardlösungen für Kalium (2, 4, 6 meq/l) hergestellt. Mittels dieser Standardlösungen wurden Eichkurven erstellt, anhand derer die endgültigen Elektrolytkonzentrationen berechnet wurden.

5.1.3. Enzyme

Die in gleicher Weise wie zur Wasser- und Elektrolytbestimmung gewonnenen Gewebeproben wurden zunächst zerkleinert. Die Aufschließung des Gewebes erfolgte durch mehrmaliges Zentrifugieren mit isotonem oder hypertonem Saccharose- bzw. Phosphatpuffer, in Anlehnung an die von POTTER-ELVEHJEM angewandte Methode. Ein weiterer Extraktionsschritt bestand darin, das nach Zentrifugation erhaltene Sediment unter flüssigem Stickstoff im Mörser zu homogenisieren, um subzelluläre Organellen aufzuschließen. Anschließend wurde in Phosphatpuffer suspendiert und erneut zentrifugiert. In den, durch Zentrifugation erhaltenen gesammelten Überständen wurde die Enzymaktivität bei 25°C bestimmt. Die Be-

stimmung der Glutamatdehydrogenase (GluDH) erfolgte nach E. SCHMIDT, Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH), NADP-abhängige Isocitratdehydrogenase (NADP-IDH) und Citratsynthase (CE - Condensing Enzyme) wurden nach BERGMAYER, GAWEHN und GRÄBL, Glutamat-Oxylacetattransaminase (GOT) und Malatdehydrogenase (MDH) nach BERGMAYER und BERNT bestimmt (29/I).

5.1.4. Metabolite

Die Gewebeproben wurden mit einer, in diesem Institut von SCHMIEDEK et al. (149) entwickelten Kryostanze entnommen. Dieses Gerät wurde speziell für die sterile Gewinnung menschlicher Hirngewebeproben unter Gefrierstopbindung entwickelt. Bei der Entnahme wird eine Traumatisierung des umgebenden und tiefer liegenden Gewebes weitgehend vermieden. Mit dem Gerät können Rindengewebsprouben einer reproduzierbaren Größe (ca. 100 - 200 mg) entnommen werden. Die Gewinnung von Markproben ist auf diese Art und Weise nicht möglich, da durch die Entfernung der darüberliegenden Hirnrinde eine Ischämie unvermeidlich wäre. Nach Entnahme wurde das Gewebe bis zur Aufbereitung und Messung im enzymatisch-optischen Test bei -70°C aufbewahrt. Danach wurden die Proben, ebenfalls unter flüssigem Stickstoff, mechanisch zerkleinert. Anschließend wurde das Gewebe mit 6%iger Perchlorsäure enteiweißt und danach 10 Minuten bei 5000 UpM und -10°C zentrifugiert. Der Überstand wurde mit K_2CO_3 neutralisiert und erneut zentrifugiert. Der hieraus erhaltene Überstand wurde zur Messung verwendet.

Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat (CP) wurden nach LAMPRECHT und STEIN, Adenosinmonophosphat (AMP) und -diphosphat (ADP) nach ADAM, Lactat nach der Methode von HOHORST und Pyruvat nach BÜCHER bestimmt (29/II).

Der Lactat-Pyruvat-Quotient (L/P) wurde aus den ermittelten Konzentrationen der beiden Metabolite errechnet. Das Energy-Charge-Potential (ECP), ein von ATKINSON vorgeschlagener Parameter, der den energetischen Zustand des Gewebes charakterisieren soll, wurde nach folgender Gleichung ermittelt:

$$ECP = \frac{ATP + 0,5 \text{ ADP}}{ATP + ADP + AMP}$$

(3).

5.2. Plasma und Urin

5.2.1. Elektrolyte

Das Plasma wurde zur K^+ -Bestimmung 20fach, zur Na^+ -Bestimmung 200fach verdünnt. Der Urin wurde zur Bestimmung beider Elektrolyte 100fach verdünnt; die Bestimmungen erfolgten flammenphotometrisch (Flammenphotometer Eppendorf, Fa. Netheler & Hinz).

5.2.2. Osmolalität

Die Osmolalität wurde durch Gefrierpunktserniedrigung gemessen (Halbmicroosmometer der Fa. Knauer, Berlin).

6. Klinisch-neurologische Beurteilung der Patienten

Die fortlaufende klinisch-neurologische Überwachung der Patienten war ein wichtiger Punkt dieser Studie. Anhand eines von W. LANKSCH aus der Neurochirurgischen Klinik ausgearbeiteten Punkteschemas (Tabelle 4) wurde präoperativ am Kontrolltag eine Eingangsuntersuchung vorgenommen. Weitere Untersuchungen folgten an den darauffolgenden prä- und postoperativen Tagen. Einzelheiten hierzu siehe Tabelle 4.

7. Messung der regionalen Hirndurchblutung

In 22 Fällen wurde präoperativ die Messung der regionalen Hirndurchblutung nach LASSEN und INGVAR, mittels Xenon¹³³, durchgeführt (97).

Die Applikation des Isotops erfolgte durch Injektion in die Arteria carotis interna, nach Punktion und Einführen eines Seldinger-Katheters. Anschließend wurde die Clearance des Isotops mit einem 16-kanaligen Detektor gemessen. Der Sinn dieser Hirndurch-

blutungsmessungen war, weitere Indices für die Vergleichbarkeit der verschiedenen Kollektive zu erhalten.

8. Statist

Als Auswertungsverfahren der Ergebnisse diente die einfache Varianzanalyse bzw. der lineare Kontrast nach SCHEFFÉ, bei deren Erstellung mir Mitarbeiter des Instituts für Statistik und Biomathematik der Universität im Klinikum Großhadern behilflich waren (153).

	Code-Nr.	Geschlecht	Alter	hist. Diagnose	Lokalisation d. Tumors
Placebo (n = 13)	3	w	67	Meningiom	R frontal
	7	w	46	Astrocytom	R präzentral
	8	m	41	Astrocytom	R parietal
	9	w	65	Glioblastom	R temporal
	11	w	43	Pericytom	L frontal
	13	m	67	Metastase	R frontal
	19	w	34	Astrocytom	L frontal
	20	m	24	Gangliocytom	L präzentral
	24	m	27	nicht klassifizierb.	L frontal
	31	m	61	Sarkom	L zentral
	26	m	32	Meningiom	L frontal
	37	m	45	Astrocytom	R zentral
	38	w	58	Oligodendrogliom	R frontal
Dexamethason (n = 12)	1	w	52	Meningiom	R frontal
	2	w	60	Oligodendrogliom	R parietal
	4	m	52	Cysticerkose	R präzentral
	5	w	45	Oligodendrogliom	R parietal
	14	m	52	Erweichung	R temporal
	16	m	34	Gliom	R temporal
	18	m	25	Glioblastom	R frontal
	22	m	40	Astrocytom	R temporal
	25	w	54	Glioblastom	R parietal
	33	w	42	Meningiom	R frontal
	39	m	67	Metastase	R frontal
	41	m	53	Meningiom	R frontal
Aldosteron (n = 13)	8	w	52	Glioblastom	L frontal
	10	w	44	Glioblastom	L temporal
	15	w	70	Oligodendrogliom	L occipital
	17	w	52	Glioblastom	R temporal
	21	w	62	Metastase	L occipital
	23	w	62	Oligodendrogliom	R frontal
	27	m	40	Astrocytom	L temporal
	28	m	41	Ependymom	R zentral
	29	w	58	Meningiom	R frontal
	30	w	59	Glioblastom	L temporal
	35	w	57	Meningiom	R frontal
	36	w	36	Metastase	L zentral
	42	m	59	Astrocytom	R temporal

Tab. 2: Alter und Geschlecht der Patienten, histologische Diagnose und Lokalisation des Tumors

C. Ergebnisse

1. Aufschlüsselung der Gruppen - präoperative Vergleichbarkeit

Als Kriterien für die Vergleichbarkeit der Kollektive galten:

- 1) Das Alter und Geschlecht der Patienten, sowie die histologische Diagnose und die Lokalisation der Tumoren (Tabelle 2)
- 2) Die präoperative Hirndurchblutung (Tabelle 3)
- 3) Der neurologische Ausgangsbefund am Kontrolltag (Tabellen 4, 5).

Faßt man die Tumoren, unter Berücksichtigung der Einteilung von ZÜLCH, in vier große Gruppen zusammen, so ist die Beurteilung der Tumorverteilung (Tab. 2a) weniger kompliziert (183).

	G l i o m e		Meningiome	Metastasen	Sonstige
	Glioblastome u. Oligodendrogliome	Astrocytome			
Placebo	2	4	2	1	4
Dexamethason	5	1	3	1	2
Aldosteron	6	2	2	2	1

Tab. 2a: Zusammenfassung der histologischen Diagnosen (n.Zülch, 183). Die Zahlen geben die Anzahl der betreffenden histologischen Diagnosen in den einzelnen Gruppen an.

In die Kategorie "Sonstige" gehört in der Placebo-Gruppe ein Gangliocytom, das, wie die Gliome, zu den neuroepithelialen Tumoren gerechnet wird, ein Sarkom, das zu den mesodermalen Geschwülsten zählt, sowie ein Pericytom und ein nicht klassifizierbarer Prozeß. Die Astrocytome wurden aus folgendem Grunde einzeln aufgeführt: Sie gehören zwar zu den Gliomen, sind jedoch bezüglich ihrer Ödembereitschaft eher den Meningiomen gleichzusetzen.

In der Dexamethason-Gruppe fanden wir eine Cystizerkose, sowie eine Erweichung unklarer Genese. Der Einzelfall in der dritten Gruppe war ein Ependymom, das nach ZÜLCH den Paragliomen der neuroepithelialen Geschwülste zuzuordnen ist.

Wie die Übersicht zeigt, war die Verteilung der histologischen Diagnosen uneinheitlich. In den Gruppen zwei (Dexamethason) und drei (Aldosteron) überwogen die Tumoren, die zu einem besonders schweren Hirnödem führen, wie Glioblastome, Oligodendrogliome und Metastasen.

In der Dexamethason-Gruppe fanden sich ausschließlich rechtsseitige Tumoren, während in den beiden anderen Gruppen rechts- und linksseitig lokalisierte Prozesse annähernd gleich verteilt waren.

Die präoperativen Hirndurchblutungs-Messungen zeigten bei den 20 Patienten folgende, in Tabelle 3 aufgeführte Befunde:

	Diskrete Störungen	deutliche Fokusbildung / reduzierte Hemisphären- durchblutung	ausgeprägte fokale Durch- blutungsstörung / deutlich verminderte Hemisphären- durchblutung
Placebo (n = 8)	2	4	2
Dexamethason (n = 6)	2	4	-
Aldosteron (n = 6)	2	3	1

Tab. 3: Befunde der präoperativen Hirndurchblutungsmessungen (Anzahl der Patienten mit pathologischem Befund)

Bewußtseinszustand

Pat. ist wach	0
Pat. wirkt müde, kann aber ein Gespräch führen	- 1
Pat. ist schläfrig, Gespräch mühsam	- 2
Pat. erwacht auf Anruf kurzfristig	- 3
Pat. erwacht auf Anruf nicht	- 4
Pat. kann mit Schmerzreiz geweckt werden	- 5
Pat. reagiert weder auf Anruf noch auf Schmerzreiz	- 6

Orientierung

Pat. ist zeitlich und örtlich voll orientiert	0
Pat. ist leicht desorientiert, bemüht sich um Orientierung	- 1
Pat. ist desorientiert, keine Korrektur möglich	- 4
Pat. ist desorientiert, verwirrt	- 6

Motilität

Pat. bewegt den Rumpf auf der Unterlage spontan	0
Pat. bewegt den Rumpf nur auf Schmerzreiz	- 1
Pat. bewegt die Extremitäten spontan	0
Pat. bewegt die Extremitäten nur auf Reiz gezielt	- 1
Pat. bewegt die Extremitäten nur auf Reiz ungezielt	- 3
Pat. bewegt auf Reiz weder Rumpf noch Extremität, noch Muskulatur	- 6

Paresen der Extremitäten

Bewegung gegen Schwerkraft und geringen Widerstand	- 1
Bewegung gegen Schwerkraft	- 2
Bewegung nur auf Unterlage	- 3
Keine Bewegung, nur Muskelkontraktion	- 4
Muskelkontraktion nur auf Reiz	- 5
Paralyse	- 6

Hirnnervenausfälle

Lichtreaktion:	prompt und ausgiebig	0
	verzögert und ausgiebig	- 1
	träge	- 2
Aphasie (motorisch, sensorisch):	geringe Schwierigkeiten bei Testworten	- 1
	Wortsalat	- 2
	komplette Aphasie	- 3
Koordination:	Rumpfataxie	- 2
	Extremitäten - Ataxie	- 2
	Streckbewegungen Arm spontan	- 2
	Bein spontan	- 2
	auf Reiz	- 1
Cerebraler Anfall		- 1

Psychisch motorische Unruhe	- 1
-----------------------------	-----

Tab. 4: Punkteschema zur Beurteilung des klinisch-neurologischen Befindens der Patienten zu Beginn der Studie und während der Behandlung

Unter diskreten Durchblutungsstörungen sind eine geringgradige Minderdurchblutung der gesamten betroffenen Hemisphäre, bzw. eine angedeutete fokale Minderdurchblutung im Bereich des Prozesses zu verstehen. Bei insgesamt 11 Patienten fand sich eine deutliche Fokusbildung, d.h. die Durchblutung der betroffenen Hemisphäre war aufgrund der Durchblutungsverminderung im Bereich des Prozesses reduziert. Eine ausgeprägte fokale Durchblutungsstörung, mit stark reduzierter Hemisphärendurchblutung, konnte in drei Fällen nachgewiesen werden.

Insgesamt konnte anhand der präoperativen regionalen Hirndurchblutung kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen beobachtet werden.

Anhand eines von Dr. W. LANKSCH ausgearbeiteten Punkteschemas wurde eine Bewertung des neurologischen Zustands der Patienten vorgenommen. Es wurde versucht, die Symptome entsprechend ihrem Schweregrad mit Punkten zu bewerten. Leichtere Fälle erhielten -1, schwerere -2 und ganz schwere Fälle -3 bis -4 Punkte.

Tabelle 4 zeigt dieses Bewertungsschema, nach dem die Eingangsuntersuchung durchgeführt wurde und das auch der Verlaufskontrolle zugrunde lag.

Nach dieser Bewertung lagen in unseren Gruppen die ungünstigsten Fälle, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, bei -4 Punkten.

Punkte:	0	-1	-2	-3	-4
Placebo	2	5	5	1	0
Dexamethason	2	5	4	1	0
Aldosteron	0	6	4	0	3

Tab. 5: Punktebewertung der Patienten anhand ihres klinisch-neurologischen Zustandes bei der Eingangsuntersuchung am Kontrolltag. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit entsprechender Punktezahl.

Drei Patienten mit -4 Punkten fanden sich in der Aldosteron-Gruppe. Jeweils zwei Patienten in der Dexamethason- und der Placebo-Gruppe waren ohne pathologischen neurologischen Befund. Zusätzlich hatten in jedem Kollektiv zwei Patienten am Kontrolltag ein organisches Psychosyndrom. Tabelle 5 verdeutlicht, daß in der Aldosteron-Gruppe Patienten mit ungünstiger neurologischer Symptomatik am häufigsten vertreten waren. Kein Fall hatte die Punktezahl 0, dagegen drei Patienten die Punktezahl -4.

Zusammenfassend ist zur präoperativen Gruppenvergleichbarkeit zu sagen:

- 1) Das mittlere Alter der Patienten war in allen drei Gruppen etwa gleich; in der dritten Gruppe überwogen die weiblichen Patienten im Verhältnis 10 : 3.
- 2) Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren in der Aldosteron-Gruppe und Dexamethason-Gruppe wesentlich mehr Patienten mit einem malignen Tumor.
- 3) Die Messung der regionalen Hirndurchblutung ergab keine Unterschiede zwischen den Kollektiven.
- 4) Bezüglich der neurologischen Befunde waren in der Gruppe 3 (Aldosteron) Patienten mit ungünstiger neurologischer Symptomatik in der präoperativen Phase am häufigsten vertreten.

2. Laborbefunde

2.1. Gewebe

2.1.1. Wassergehalt im perifokalen Hirngewebe.

Der Wassergehalt, der aus Rinde und Mark entnommenen Gewebsproben ist in Tabelle 6 wiedergegeben. Zwischen den drei Kollektiven sind keine Unterschiede des Wassergehaltes in der Rinde feststellbar. Im Mark fand sich in der Placebo-Gruppe im Gegensatz zur Dexamethason- und Aldosteron-Gruppe der geringste Wassergehalt.

Hirnrinde		weiße Substanz
81.3 ± 0.5	Placebo (n = 13)	76.4 ± 1.8
81.8 ± 0.5	Dexamethason (n = 10)	80.1 ± 1.4
81.3 ± 0.5	Aldosteron (n = 13)	77.5 ± 1.7

Tab. 6: Wassergehalt im perifokalen Hirnrinden- und -markgewebe bei Patienten ohne Vorbehandlung und nach Vorbehandlung mit Dexamethason bzw. Aldosteron; angegeben in ml/100 g Frischgewicht.

Vergleichswerte für normales Hirngewebe (i.e. nicht ödematös) liegen uns von REULEN und Mitarbeitern vor (137).

Für Hirnrinde ergibt sich aus dieser Arbeit ein Wassergehalt von 81,2 ml/100 g FG, für Mark von 76,6 ml/100 g FG.

Der Vergleich der von uns erhobenen Befunde in der Hirnrinde zeigt eine gute Korrelation mit den von REULEN und Mitarbeitern ermittelten Kontrollwerten. Im Gegensatz hierzu fand sich zwar in der Placebo-Gruppe für die weiße Substanz ein entsprechender Wassergehalt, nicht jedoch in den beiden vorbehandelten Gruppen. Hier besteht, nach den Ergebnissen von REULEN, der Hinweis für ein Ödem.

2.1.2. Elektrolyte

Der Na^+ und K^+ -Gehalt der Gewebeproben aus Hirnrinde und -mark

ist in Tabelle 7 wiedergegeben.

	Hirnrinde		weiße Substanz	
	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺	K ⁺
Placebo	308.1 ± 22.1 (n = 12)	488.7 ± 19.6 (n = 12)	313.0 ± 40.9 (n = 12)	271.1 ± 15.8 (n = 12)
Dexamethason	272.3 ± 10.5 (n = 10)	502.2 ± 19.2 (n = 11)	373.1 ± 37.3 (n = 10)	253.3 ± 16.3 (n = 11)
Aldosteron	294.1 ± 11.4 (n = 13)	510.6 ± 11.0 (n = 13)	415.2 ± 48.0 (n = 10)	233.9 ± 6.8 (n = 11)

Tab. 7: Na⁺- und K⁺-Gehalt in perifokalem Hirnrinden- und -markgewebe bei Patienten ohne Vorbehandlung und nach Vorbehandlung mit Dexamethason bzw. Aldosteron. Angegeben in meq/kg Trockengewicht.

Bei Patienten, die mit Aldosteron bzw. Dexamethason vorbehandelt wurden, wurde in der grauen Substanz ein etwas geringerer Na⁺-Gehalt gefunden als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Im Mark blieb der Na⁺-Gehalt durch die Vorbehandlung unbeeinflusst. Der geringste Na⁺-Gehalt für die weiße Substanz wurde in der Kontrollgruppe gefunden.

In der bereits genannten Arbeit (137) fanden REULEN et al. sowohl im nicht ödematösen Hirnrindengewebe als auch im Mark einen Natriumgehalt von 309,8 meq/kg TG.

Für ödematöses, fokushnahes Hirnrinden- und markgewebe lag der Natrium-Gehalt zwischen 451,3 (Mark) und 462,0 meq/kg TG (Hirnrinde).

Der K⁺-Gehalt blieb in unserer Untersuchung in beiden Kompartimenten weitgehend unbeeinflusst. Als "Normalwert" geben REULEN et al. in fokusfermem Hirnrindengewebe 462,8 meq/kg TG K⁺ an, im Hirnmark 282,8 meq/kg TG. Der K⁺-Gehalt in ödematöser Hirnrinde liegt nach REULEN bei 394,0 meq/kg TG im Hirnmark bei 257,4 meq/kg TG.

2.1.3. Parameter des Energiestoffwechsels

In perifokalen Hirnrindenbezirken wurde die ATP-, ADP-, AMP-, Lactat- und Pyruvat-Konzentration bestimmt. Im Vergleich zu den Kontrollpatienten fand sich nach Vorbehandlung mit Aldosteron und Dexamethason eine signifikant höhere ATP-Konzentration ($p \leq 0,05$) und eine signifikant niedrigere ADP-Konzentration ($p \leq 0,025$). Somit war auch der ATP/ADP-Quotient in diesen Gruppen signifikant höher ($p \leq 0,025$). Das Energy-Charge-Potential (ECP) war gegenüber der Kontrollgruppe nach Aldosteron erhöht. Zusätzlich fand sich in der Aldosteron-Gruppe ein, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedrigerer Lactatgehalt, woraus sich ein signifikant niedrigerer Lactat-Pyruvat-Quotient berechnen ließ ($p \leq 0,025$).

	CP	ATP	ADP	AMP	Σ	(ATP/ADP)	Lact	Pyr.	L/P	ECP
Placebo (n = 5)	3.5 ± 0.9	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.1	2.7 ± 0.2	1.6 ± 0.6	5.8 ± 0.8	0.2 ± 0.1	28.4 ± 5.9	0.7 ± 0.01
Dexamethason (n = 9)	2.3 ± 0.4	1.5 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.3 ± 0.1	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.5	4.4 ± 0.3	0.2 ± 0.1	29.7 ± 4.2	0.7 ± 0.01
Aldosteron (n = 6)	2.8 ± 0.4	2.0 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	2.8 ± 0.2	4.4 ± 0.8	3.8 ± 0.6	0.2 ± 0.5	19.8 ± 3.9	0.8 ± 0.01

Tab. 8: Labile Metabolite aus der perifokalen Hirnrinde bei Patienten ohne Vorbehandlung und nach Vorbehandlung mit Dexamethason bzw. Aldosteron. Angegeben in $\mu\text{mol/g FG}$.

$$\Sigma = \text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}, \quad \text{L/P} = \text{Lactat-Pyruvat-Quotient}, \quad \text{ECP} = \frac{\text{ATP} + 0,5 \text{ ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$$

Dieser Befund ist von besonderer Bedeutung in Bezug auf die von SCHMIEDEK et al. gemachte Beobachtung, daß der Lactatgehalt im perifokalen Hirngewebe offenbar direkt mit dem Wassergehalt korreliert (149).

Das Energy-Charge-Potential wird von ATKINSON als regulierender Parameter für das Verhältnis von Energiebildung und Verbrauch

angesehen (3). Der Bereich reicht von 0 bis 1, wobei ein Faktor von 0 das Sistieren jeglicher Energieproduktion bedeutet, während 1 einen Zustand maximaler ATP-Synthese bei niedrigem Verbrauch darstellt. Unter normalen Bedingungen liegt das Energy-Charge-Potential bei 0,9 bis 1.

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Untersuchung sprechen dafür, daß sich das Verhältnis von Energieproduktion und -verbrauch, zumindest nach Aldosteron, gegenüber der Kontrollgruppe verbessert hat.

2.1.4. Enzyme in Mark und Rinde

Abb. 1 zeigt die Stellung der gemessenen Enzyme in intermediären Stoffwechsel.

Die Messung der Enzymaktivitäten sollte zeigen, ob die Steroidbehandlung zu einer Enzyminduktion führt. Tabelle 9 zeigt die Enzymaktivität in Hirnrinde und -mark bei Kontrollpatienten und Patienten nach Steroidvorbehandlung. Die Enzymaktivitäten werden im Testansatz unter optimalen Bedingungen gemessen. Somit ist die gemessene Aktivität durch die Menge aktiver Enzymmoleküle bestimmt.

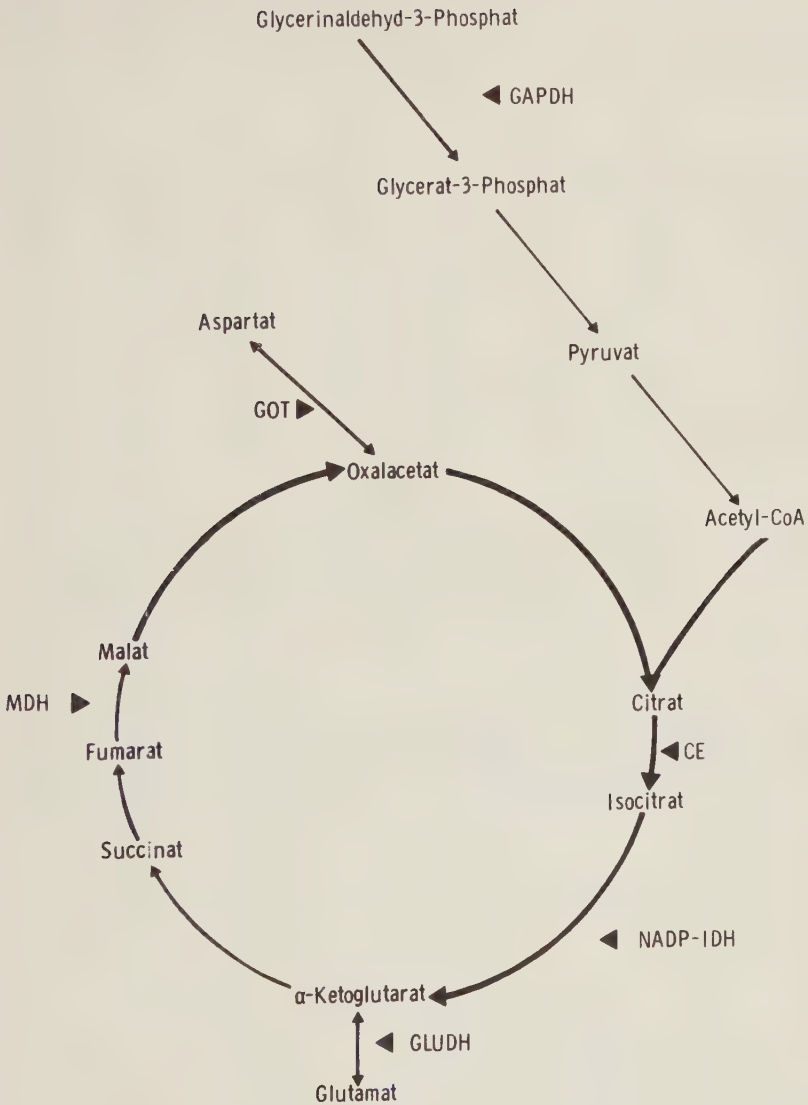


Abb. 1: Citratcyclus mit den Wirkungsorten der gemessenen Enzyme

		CE	IDH	GlDH	MDH	GOT	GapDH
Placebo (n = 10)	Hirnrinde	6.0	3.6	23.6	340.0	33.7	143.3
		± 0.7	± 0.4	± 4.9	± 33.7	± 3.1	± 10.5
	Hirnmark	2.3	2.6	18.2	234.5	23.4	153.5
		± 0.3	± 0.4	± 6.1	± 24.6	± 3.1	± 12.3
Dexamethason (n = 9)	Hirnrinde	5.9	3.0	17.0	349.0	40.2	170.1
		± 0.8	± 0.6	± 2.1	± 29.6	± 7.4	± 17.7
	Hirnmark	2.2	1.8	22.6	239.3	16.7	149.9
		± 0.6	± 0.4	± 9.1	± 50.0	± 3.4	± 22.3
Aldosteron (n = 12)	Hirnrinde	5.4	3.0	20.1	347.2	48.6	162.0
		± 0.5	± 0.4	± 3.5	± 23.4	± 4.9	± 12.3
	Hirnmark	1.8	2.1	15.4	182.0	15.5	182.1
		± 0.3	± 0.5	± 7.4	± 27.9	± 2.7	± 10.2

Tab. 9: Aktivität von Enzymen aus Glycolyse und Citratcyclus in Hirnrinde und -mark nicht vorbehandelter Patienten und von Patienten, die mit Aldosteron bzw. Dexamethason vorbehandelt wurden. Angegeben in IE/100 g Extraktprotein

Aus den Befunden geht hervor, daß die Steroidvorbehandlung zu keiner wesentlichen Beeinflussung der Enzymaktivitäten führte. Eine Ausnahme ist die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, deren Aktivität im Hirnrindengewebe der mit Aldosteron vorbehandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe war ($p \leq 0,002$).

Geringere Aktivitätsveränderungen anderer Enzyme waren nicht signifikant.

2.2. ____ Befunde im Plasma

2.2.1. Elektrolyte

Wegen der Möglichkeit der Natriumretention und gesteigerten Kaliurese durch Aldosteron, war eine Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes erforderlich. Bei Dexamethason ist die Ge-

fahr einer Elektrolyt-Entgleisung weniger bedrohlich.

In der vorliegenden Untersuchung wurden täglich in Blut und Urin die Na^+ - und K^+ -Konzentration, sowie die Osmolalität kontrolliert.

Obleich in der Placebo-Gruppe eine beträchtliche Variabilität der Meßwerte zu beobachten war, sind die Unterschiede zwischen dem K^+ -Ausgangswert und den Meßwerten, die am letzten Beobachtungstag gemessen wurden, relativ geringfügig. Die K^+ -Konzentrationen im Plasma der Patienten, die mit Dexamethason behandelt wurden, zeigten ein ähnliches Profil. Dagegen war bei den Aldosteron-Patienten eine kontinuierliche Abnahme der K^+ -Konzentration im Plasma von im Mittel 3,9 auf 3,3 meq/l zu beobachten. Umgekehrt zeigte sich in der Aldosteron-Gruppe ein geringfügiger Anstieg der Na^+ -Konzentration von 142,1 auf 143,5 meq/l innerhalb des Behandlungszeitraumes. Davon abgesehen entsprach die Na^+ -Konzentration der Aldosteron-Gruppe am dritten postoperativen Tag dem Ausgangswert.

In der Dexamethason-Gruppe fiel die initial gegenüber den anderen Kollektiven leicht erhöhte Na^+ -Konzentration von 144,9 auf 142,0 meq/l ab.

In der Placebo-Gruppe war die Na^+ -Konzentration im Plasma, nach vorübergehenden Abweichungen in der peroperativen Phase, am letzten Tag wieder normal.

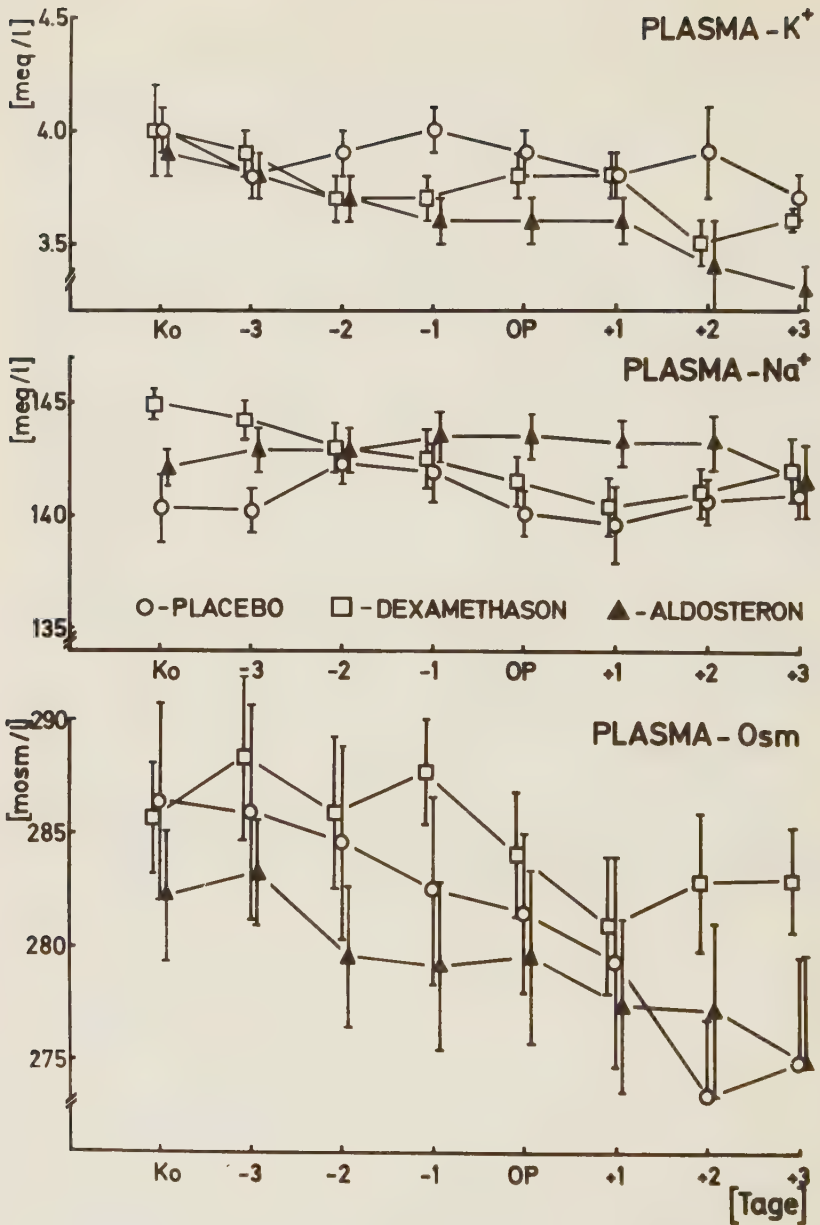


Abb. 2: Na^+ -, K^+ -Gehalt und Osmolalität im Plasma von Kontroll-Patienten (n=13) und von Patienten, die mit Dexamethason (n=12) bzw. Aldosteron (n=13) behandelt wurden, am Kontrolltag sowie während der Vor- und Nachbehandlung.

2.2.2. Osmolalität

Die Plasmaosmolalität fiel in der Kontrollgruppe von 286 auf 175 mosm/l, während die Osmolalität in der Dexamethasongruppe gegenüber dem Ausgangswert nahezu unverändert blieb. In der Aldosteron-Gruppe wurde ebenfalls eine Verminderung von 282 auf 275 mosm/l festgestellt.

2.3. Elektrolyte und Osmolalität im Urin

Globale Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes sind fraglos empfindlicher durch Analysen im 24-Stunden-Urin als durch Messungen von Konzentrationsveränderungen im Plasma zu erkennen.

Bezüglich dieser Untersuchungen muß jedoch hinzugefügt werden, daß die Messungen nicht unter strengen Bilanzbedingungen durchgeführt werden konnten.

2.3.1. Urinvolumen

Die in 24 Stunden ausgeschiedene Urinmenge war in allen drei Gruppen während des Beobachtungszeitraumes etwa gleich. In den Steroid-Gruppen kam es anfänglich zu einer Retention, wobei die Dexamethason-Patienten am Kontrolltag ein höheres Ausscheidungsvolumen hatten. In der Placebo-Gruppe waren die Urinvolumina im präoperativen Zeitraum unverändert. Am Operationstag hatten alle drei Kollektive das gleiche Volumen, was durch intraoperative Infusionen zu erklären ist. Gruppe 3 (Aldosteron) hatte am zweiten postoperativen Tag eine deutlich geringere Urinausscheidung als die beiden übrigen Gruppen, während am letzten Beobachtungstag durch die einheitliche Infusionstherapie die Urinausscheidung in allen drei Gruppen wieder gleich war.

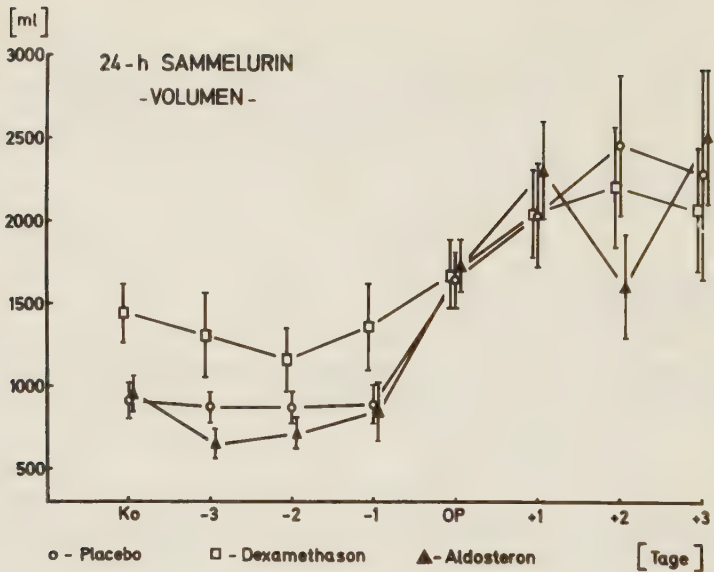


Abb. 3: Urinvolumen von Kontrollpatienten und von Patienten mit Aldosteron- bzw. Dexamethason-Therapie am Kontrolltag, sowie während der Vor- und Nachbehandlung.

2.3.2. Urinelektrolyte

Abb. 4 zeigt den prä- und postoperativen Verlauf der Elektrolyt-ausscheidung im 24-Stunden-Urin. In der Gruppe 3 (Aldosteron) war eine deutliche Zunahme der K^+ -Ausscheidung zu erkennen. Die Ausscheidung in der Kontrollgruppe verlief ähnlich. In der Dexamethason-Gruppe, dagegen war die K^+ -Ausscheidung gegenüber den beiden anderen Kollektiven signifikant niedriger ($p \leq 0,0025$).

Die Na^+ -Elimination in der zweiten Gruppe (Dexamethason) lag mit Ausnahme des dritten postoperativen Tages über der der beiden anderen Gruppen. Die mit Aldosteron behandelten Patienten hatten die geringste Na^+ -Ausscheidung im Urin.

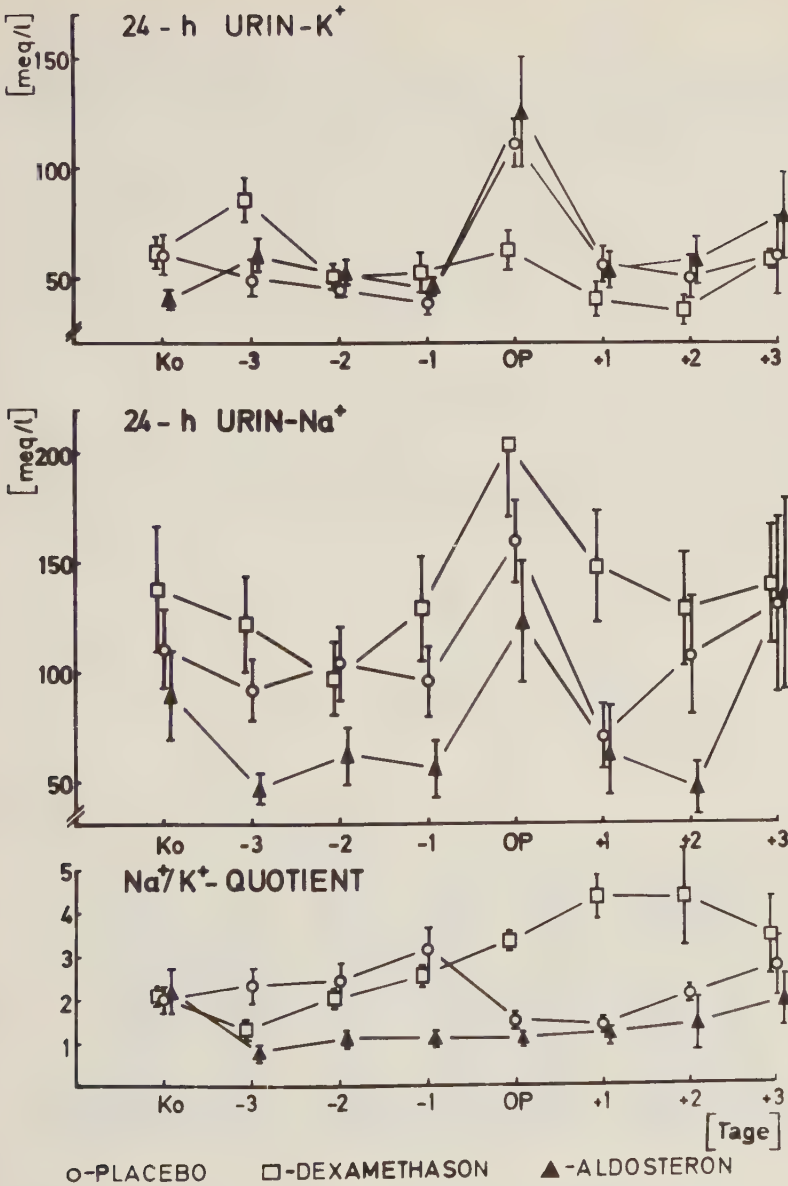


Abb. 4: Urinelektrolyte, sowie Na⁺-/K⁺-Quotient von Kontrollpatienten und von Patienten mit Aldosteron- bzw. Dexamethason-Therapie, am Kontrolltag und während des Behandlungszeitraumes.

Der Na^+/K^+ -Quotient der Placebo-Gruppe erreichte nach biphasischem Verlauf, wie aus Abb. 4 ersichtlich, am letzten Beobachtungstag wieder den Ausgangswert. Der Na^+/K^+ -Quotient der Aldosteron-Gruppe unterlag den geringsten Schwankungen.

In der Dexamethason-Gruppe kam es nach einer anfänglichen Verminderung des Quotienten von ca. 2 auf 1 besonders in der postoperativen Phase zu einem deutlichen Anstieg. Der Unterschied zu den anderen Kollektiven war am ersten postoperativen Tag signifikant ($p \leq 0,01$).

2.3.3. Osmolalität im 24-Stunden-Urin

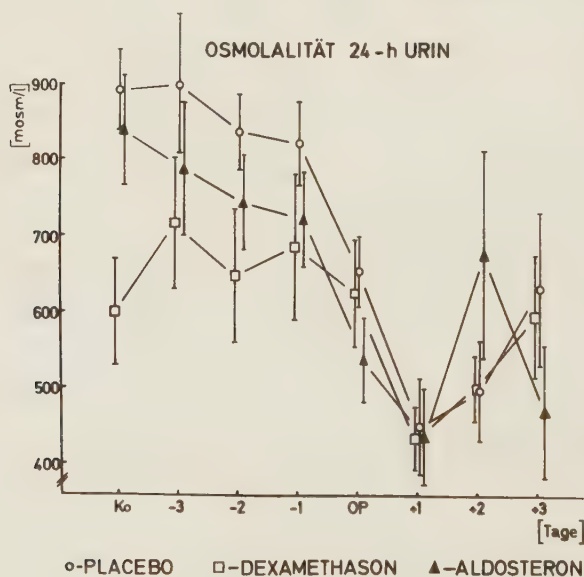


Abb. 5: Osmolalität im Urin von unbehandelten Patienten und von Patienten, die mit Aldosteron bzw. Dexamethason behandelt waren, am Kontrolltag und während der Steroid-Therapie.

Während des Behandlungszeitraumes fiel die Osmolalität in allen drei Kollektiven vom Kontroll- zum Operationstag deutlich ab. Die Dexamethason-Gruppe hatte einen auffallend niedrigen Ausgangs-

wert im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Diese Patienten hatten initial auch das höchste Urinvolumen. (Vergleich Abb. 3). In der dritten Gruppe (Aldosteron) entsprach der, am zweiten postoperativen Tag gefundene Anstieg der Osmolalität der Verminderung des Urinvolumens.

3. Klinische Verlaufsbeobachtungen

3.1. Mittlerer arterieller Druck während der Steroidbehandlung

Abb. 6 zeigt die Blutdruckveränderungen in den drei Kollektiven dieser Studie. Für den mittleren arteriellen Druck ist ein Annäherungswert angegeben, der aus dem diastolischen Druck + $\frac{1}{3}$ des systolischen Druckes berechnet wurde.

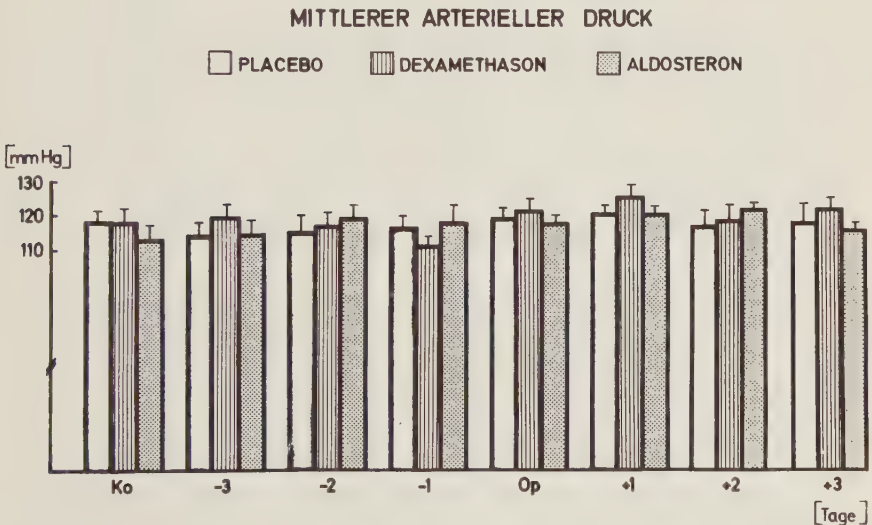


Abb. 6: Mittlerer arterieller Druck bei Kontroll-Patienten und bei Patienten mit Steroid-Therapie

Alle drei Gruppen zeigten Blutdruckschwankungen, die jedoch statistisch zu vernachlässigen sind. In der Placebo-Gruppe schwankte der mittlere arterielle Druck zwischen $114,5 \pm 3,5$ (am ersten Vorbehandlungstag) und $119,4 \pm 3,3$ mmHg (am Tag der Operation).

Bei der Untersuchung von Patienten, die mit Aldosteron vorbehandelt wurden, fanden wir, ebenso wie ÖTTINGER (109), nur geringe Änderungen des arteriellen Mitteldruckes in der Aldosteron-Gruppe. Hier lagen die Werte zwischen $113,3 \pm 4,0$ mmHg (am Kontrolltag) und $122,2 \pm 1,3$ mmHg (am 2. postoperativen Tag).

Etwas stärker waren die Blutdruckschwankungen in der Dexamethason-Gruppe. Der niedrigste Wert lag bei $111,8 \pm 3,4$ mmHg am letzten präoperativen Tag, der höchste Wert bei $125,3 \pm 3,4$ mmHg am ersten postoperativen Tag. Allerdings ist anzunehmen, daß die Blutdruckwerte im postoperativen Zeitraum weit mehr durch Kreislaufveränderungen beeinflußt wurden, die auf den chirurgischen Eingriff zurückzuführen sind, als durch die Steroidmedikation.

3.2. Säure-Basen-Status

Die Mineralokortikosteroidmedikation führt zu einer vermehrten H^+ -Ionen-Elimination. Von CONN, sowie KASSIRER und Mitarbeitern wird deshalb die Tendenz zur metabolischen Alkalose als eine der typischen Nebenwirkungen der Aldosteronmedikation angesehen (46, 78).

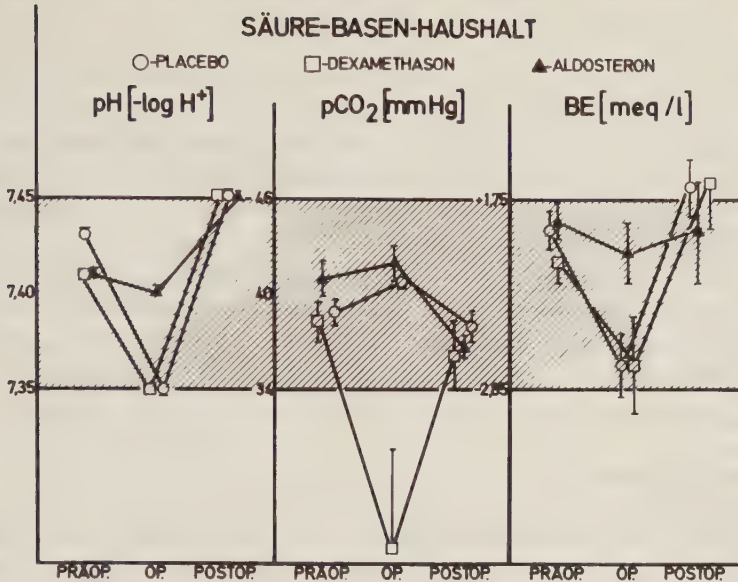


Abb. 7: Graphische Darstellung des pH, pCO₂ und BE, von Kontrollpatienten und von Patienten, die mit Aldosteron bzw. Dexamethason vorbehandelt wurden, am Kontrolltag, OP-Tag und postoperativ.

Abb. 7 zeigt die graphische Darstellung von pH, pCO₂ und BE während des Beobachtungszeitraumes.

Wie hieraus ersichtlich, ergaben sich in keiner der Gruppen Hinweise für eine metabolische Alkalose. Der pH blieb in allen drei Gruppen während des Behandlungszeitraumes im Normbereich; die Dexamethason-Patienten zeigten am Operationstag eine Neigung zur metabolischen Acidose, was am Abfall des pCO₂ deutlich wird. Sowohl in der Gruppe 2 (Dexamethason) als auch bei den Aldosteron-Patienten entwickelte sich im postoperativen Zeitraum eher eine respiratorische Alkalose.

3.3. Komplikationen während des klinischen, postoperativen Verlaufes

Tabelle 10 zeigt die Komplikationen, die während des postoperativen Beobachtungszeitraumes auftraten. Hier sind die Dauer der postoperativen Aufwachphase, sowie andere neurologische und nicht-neurologische Befunde von Kontrollpatienten und Patienten mit Steroidvorbehandlung aufgeführt.

	Placebo	Dexamethason	Aldosteron
Sofort wach	4	5	7
Nach 3 h wach	1	1	1
6 h	3	4	1
12 h	1	0	2
24 h	1	1	1
Während des ganzen Verlaufes wechselnd somnolent	3	1	0
weiterhin somnolent	0	0	1
Wundheilungsstörung	0	1	1
Nach-Operation	4 (2 Nachblutungen, 1 Erweichung, 1 Schwellung)	1 (Schwellung)	2 (Liquorstau, Mediainfarkt)
Intestinale Blutung	4 (2 x Hämatemesis, 2 x Meläna)	3 (Hämatemesis)	1 (Hämatemesis)
Halbseitenparese	4 (2)	1 (0)	2 (1)
Anisokorie	1	0	0
Teilaphasie	1 (6 Tage)	0	0

Tab. 10: Komplikationen während des postoperativen klinischen Verlaufes. - Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten pro Gruppe mit den einzelnen Symptomen an. Die in Klammern stehenden Zahlen zeigen die Anzahl der Hemiparesen bei der Eingangsuntersuchung. Weitere Erläuterungen siehe Text.

In der postoperativen Phase traten bei einigen Patienten chirurgische und nicht-chirurgische Komplikationen auf, die häufig mit einer verzögerten Aufwachphase einhergingen. Bei den chirurgischen Komplikationen handelte es sich um Nachblutungen, und in einem Fall um eine, medikamentös nicht beeinflussbare Drucksteigerung, welche das Einsetzen eines Hakim-Ventils erforderlich machte. Das Auftreten von intestinalen Blutungen forderte

den Abbruch des Doppelblindprotokolls, um eine Gefährdung des Patienten durch die Therapie mit Glucokortikosteroiden auszuschließen.

Bei zwei Patienten trat eine Wundheilungsstörung in Form einer Nahtdehissenz auf. Vier Patienten hatten postoperativ Halbseitenparesen, die vorher nicht vorhanden waren (Placebo-Gruppe 2, Dexamethason-Gruppe 1, Aldosteron-Gruppe 1). Bis auf einen Patienten in der Aldosteron-Gruppe dauerten diese Hemiparesen nur einige Tage. Ein Patient der Placebo-Gruppe hatte sechs Tage lang eine Teilaphasie, eine Patientin derselben Gruppe litt unter einer Anisokorie. Patienten, die im präoperativen Verlauf bereits wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes, der vermutlich durch das bestehende Hirnödem bedingt war, diuretisch behandelt werden mußten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso konnten die Befunde von den Hirngewebsproben einer Patientin der Gruppe 2 (Dexamethason) nicht gewertet werden, weil intraoperativ nach Schädeltrepanation aus klinischer Indikation Mannit gegeben werden mußte. Zwei Patienten der Gruppe 3 (Aldosteron) erhielten postoperativ Kalium (Kalinor - Fa. Nordmark), desgleichen eine Patientin der Gruppe 1 (Placebo).

Während des Untersuchungszeitraumes traten bei keinem der Patienten Gewichtssteigerungen auf, ebenso wurden keine peripheren Ödeme gefunden. Deshalb ist anzunehmen, daß durch die Aldosteron-Therapie - selbst in sehr hohen Dosen - keine klinisch bedeutsame Natrium- und Wasserretention zu befürchten ist.

Spontan und auf Befragung gaben die mit Aldosteron und Dexamethason behandelten Patienten eine Besserung des Befindens nach Therapiebeginn an.

3.4. Beurteilung des klinischen Befundes - neurologischer Status und Verlauf - in der postoperativen Phase.

Bei der Beurteilung wurden, neben den bereits aufgeführten Komplikationen (Tabelle 10) auch die Zeitdauer der Operation, sowie die Dauer des Verbleibs auf der Wachstation berücksichtigt.

Dabei erfolgte folgende Wertung:

- Dauer der Operation (2 Stunden = 0, jede weitere Stunde = -1 Punkt);
- Makroskopischer Befund bei Operationsbeginn (leichte, mäßige, mittelstarke, starke, sehr starke Spannung der Dura: 0 bis -5 Punkte);
- unvorhersehbare Operationsmaßnahmen (Lappenresektion, sub-totale Resektion, Knochendeckelentfernung: je -1 Punkt).

	Placebo						Dexamethason						Aldosteron					
Punkte:	0	-1	-2	-3	-4	-5	0	-1	-2	-3	-4	-5	0	-1	-2	-3	-4	-5
Dauer der Operation	n = 3	3	5	1	1	0	5	1	3	2	1	0	4	3	5	1	0	0
Makroskopischer Befund des Gehirns	n = 0	0	1	1	0	0	0	3	2	1	0	0	0	6	0	2	2	1
Unvorhergesehene Operationsmaßnahmen	n = 0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0

Tab. 11: Bewertung des Operationsverlaufes nach Punktesystem
(n = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Punktezahl - Weitere Erläuterungen siehe Text)

Tabelle 11 gibt im Detail Aufschluß über die semiquantitative Bewertung des Operationsverlaufes. Die einzelnen Zahlen geben die Anzahl der Patienten in der betreffenden Punktegruppe an. Die Tabelle zeigt deutlich, daß sowohl in der Dexamethason-Gruppe, als auch in der Aldosteron-Gruppe mehr Patienten mit einem komplizierten intraoperativen Verlauf waren, als in der Placebo-Gruppe. Während in der Placebo-Gruppe nur jeweils ein Patient mit mäßiger und mittelstarker Spannung der Dura war, fanden sich in der Dexamethason-Gruppe drei Patienten mit leichter, zwei mit mäßiger und einer mit mittelstarker Spannung der Dura, in der Aldosteron-Gruppe sechs Patienten mit leichter Spannung, zwei mit

mittelstarker, zwei mit starker und ein Patient mit sehr starker Spannung der Dura. Unvorhersehbare Operationsmaßnahmen traten in der Dexamethason-Gruppe in fünf Fällen auf, wobei drei Fälle eine Lappenresektion erforderlich machten, ein Fall lediglich eine subtotale Resektion zuließ und in einem weiteren Fall nachträglich der "Knochendeckel" entfernt werden mußte. In der Aldosteron-Gruppe traten in sechs Fällen unvorhergesehene Operationsmaßnahmen ein, so mußte fünfmal eine Lappenresektion durchgeführt werden, in einem Fall war nur eine subtotale Resektion möglich.

Tabelle 12 gibt Aufschluß über die Dauer des postoperativen Verbleibs auf der Wachstation.

	Placebo	Dexamethason	Aldosteron
Tage auf der Wachstation	4.5	2.9	4.1
davon bei n Patienten normale Dauer	7	10	9
bei n Patienten verzögert	6	2	4

Tab. 12: Dauer des postoperativen Verbleibs auf der Wachstation - Angegeben ist die durchschnittliche Zahl der Tage, die die Patienten jeder Gruppe auf der Wachstation verblieben. Als 'normal' wurden 2 Tage postoperativer Dauerüberwachung bezeichnet.

Die mittlere Verweildauer der Patienten auf der Wachstation lag in der Gruppe 1 (Placebo) bei 4,5 Tagen, in der Gruppe 2 (Dexamethason) bei 2,9 Tagen, und in der Gruppe 3 (Aldosteron) bei 4,9 Tagen. Es wurden hierbei auch die Patienten mitgerechnet,

die von der Wachstation auf die Intensivstation bzw. in schlechtem Zustand in andere Kliniken verlegt wurden. In der Placebo-Gruppe waren es zwei Patienten, in der Dexamethason-Gruppe ein Patient und in der Aldosteron-Gruppe drei Patienten. Die Patienten aus dem mit Aldosteron behandelten Kollektiv waren bereits präoperativ in schlechtem klinischem Zustand.

In Tabelle 13 ist der postoperative klinische Verlauf in allen drei Kollektiven vereinfacht zusammengefaßt. Die Tabelle verdeutlicht, daß trotz der schlechteren präoperativen Verfassung die Patienten der Dexamethason- und Aldosteron-Gruppe (siehe Tabelle 5) in der postoperativen Phase durchwegs einen günstigeren Verlauf zeigten als die Patienten der Placebo-Gruppe.

	Placebo	Dexamethason	Aldosteron
Unkomplizierter Verlauf	3	5	8
Komplizierter Verlauf	6	6	2
sehr ungünstiger Verlauf	4 (1 †)	1	2 (2 †)

Tab. 13: Anzahl der Patienten mit unkompliziertem und kompliziertem Verlauf in der postoperativen Phase
(Erläuterung siehe Text)

Unkomplizierter Verlauf:

Kurze postoperative Aufwachphase (höchstens drei Stunden), von da ab ansprechbar, ohne neurologische Ausfallerscheinungen oder klinische Störungen. In diese Gruppe kamen aus der Aldosteron-Gruppe 8 Patienten und aus der Dexamethason-Gruppe 5, gegenüber 3 Patienten der Placebo-Gruppe.

Komplizierter Verlauf:

Die Patienten hatten eine verzögerte postoperative Aufwachphase, waren wechselnd somnolent und zeigten vorübergehende klinische und neurologische Störungen. In einigen Fällen wurde eine Nachoperation erforderlich. Jeweils 6 Patienten in der Placebo- und Dexamethason-Gruppe stehen 2 Patienten in der Aldosteron-Gruppe gegenüber.

Sehr ungünstiger Verlauf:

Die Patienten blieben somnolent und zeigten dauernde neurologische Ausfallerscheinungen. In der Placebo-Gruppe verstarb von den 4 Patienten einer, in der Dexamethasongruppe blieb ein Patient Pflegefall auf der Intensivstation, in der Aldosteron-Gruppe verstarben 2 Patienten an den postoperativen Komplikationen (Liquorstau, Mediainfarkt).

Die semiquantitative Bewertung ist naturgemäß in ihrer Aussage begrenzt, zumal wenn mehrere Personen an der Befunderhebung beteiligt sind, wie dies z.B. bei der Operation oder bei der postoperativen Behandlung der Fall war. Es ist kaum zu vermuten, daß jeder der Beteiligten zu identischen Resultaten kommen wird. Immerhin konnte ein brauchbarer Überblick über den klinischen Zustand der Patienten gewonnen werden.

D. Diskussion

1. Stand der Erkenntnisse über Pathophysiologie und Pathogenese des Hirnödems

Der erste Versuch, das Hirnödem pathologisch-anatomisch zu differenzieren wurde zu Beginn dieses Jahrhunderts von REICHARDT vorgenommen, der das "Hirnödem" von der "Hirnschwellung" unterschied. Diese Unterscheidung beruhte in der Hauptsache auf makroskopischen Autopsiebefunden (127 - 131).

ZÜLCH bestätigte diese Differenzierung anhand lichtmikroskopischer Befunde (182, 184). Er untersuchte das Gehirn von Patienten, die an Nephrosklerose, Katatonie, subduralem Empyem, Meningiom oder cerebralen Metastasen verstorben waren.

Unter "Hirnschwellung" versteht ZÜLCH eine Zunahme des protein-gebundenen Gewebswassers in der weißen Substanz mit Vakuolisierung der Myelinscheiden, sowie Schwellung der Neuriten und der Oligodendroglia. Beim Hirnödem findet er eine Durchtränkung des Gewebes mit einem plasmaähnlichen Transsudat aus dem intravasalen Raum, das sich im Interstitium ausbreitet. Er unterscheidet zwischen einem proteinarmen und einem proteinreichen Typ des Hirnödems. Beim proteinarmen Typ ist der extrazelluläre Raum verkleinert. Beim proteinreichen Typ finden sich große Flüssigkeitseinlagerungen im perivaskulären Raum. Bei beiden Formen kann sekundär eine Schwellung zellulärer Elemente beobachtet werden.

Besonders in den vergangenen 10 - 15 Jahren wurden die Untersuchungen über Mechanismen der Hirnödementstehung intensiviert. Hierbei nimmt die Entwicklung tierexperimenteller Modelle eine besondere Stellung ein.

Aufgrund seiner Untersuchungen fand KLATZO 1967, daß trotz einer Vielfalt von Hirnödemursachen (siehe Tabelle 14) in der Hauptsache nur zwei Mechanismen für die Entstehung des Hirnödems verantwortlich gemacht werden können. So werden nach dem Vorschlag von KLATZO ein vasogener und ein cytotoxischer Mechanismus unter-

schieden, die zur Ausbildung primär unterschiedlicher Hirnödemen führen (86).

HIRNÖDEM - URSACHEN

Ursache	vasogen	zytotoxisch	Ursache	vasogen	zytotoxisch
► Mechanisch			► Metabolisch		
z. B. Trauma	prim.	sek.	z. B. O ₂ -Mangel	-	prim.
			tiefe Hypothermie	?	
			6-Aminonikotinamid	-	
			2,4 DNP	-	
			NNR - Insuffizienz	-	
► Zirkulatorisch			► Toxisch		
z. B. glob. Ischämie	sek.	prim.	z. B. Coma hepaticum		prim.
Infarkt			Reye-Syndrom		
Hypertension			Hg, Pb		
			Hexachlorophen	-	
			Triäthylzinn	-	
► Osmotisch			► Entzündlich		
z. B. Hyponatriämie			z. B. Abszeß	prim.	sek.
insad. ADH-Syndrom			Enzephalitis		
Hyperosm. Dehydratation					
Coma diabeticum					
Dialyse - Disäquilibrium					

(n. A. Baethmann, 22)

Tab. 14: Ursachen für primäres und sekundäres, vasogenes und cytotoxisches Hirnödem.

Das vasogene, in seinen biochemischen Eigenschaften einem Plasmafiltrat ähnelnde Hirnödem breitet sich, ausgehend von einer lokal begrenzten Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, im Interstitium der weißen Substanz aus. Elektronenmikroskopisch zeigt sich primär eine Erweiterung des Extrazellulärtraumes. KLATZO und Mitarbeiter zeigten in ihren Untersuchungen, daß die Ausbildung des Hirnödems zeitabhängig ist. Vom Zeitpunkt der lokalen Traumatisierung bis zur maximalen Ausbildung des Ödems vergehen etwa 24 - 48 Stunden (85). Diese Beobachtungen korrelieren gut mit klinischen Erfahrungen.

Die Gründe für die Bevorzugung der weißen Substanz durch das

vasogene Hirnödeme sind weitgehend unklar. Es bestehen allerdings Vermutungen, daß ultrastrukturelle Unterschiede zwischen weißer und grauer Substanz die Ödemausbreitung in der weißen Substanz begünstigen. Die retikuläre Vermaschung von Glia- und Nervenzellfortsätzen in der grauen Substanz scheint der Ausbreitung des Hirnödems größeren Widerstand entgegenzusetzen als die parallel angeordneten Nervenfasern in der weißen Substanz (25, 69). Experimentelle Befunde von SHABO et al. sowie TURNER et al. (154, 171) verdeutlichen die Unvollständigkeit dieser Erklärung. Beide Autoren konnten nachweisen, daß sich Peroxidase sowohl im Extrazellulärraum der weißen Substanz, als auch im Extrazellulärraum der grauen Substanz ungestört ausbreitet.

Das primär vasogene Hirnödem tritt klinisch beim Schädel-Hirn-Trauma, bei Tumoren, bei Abszessen, Enzephalitis, cerebralen Hämorrhagien, Schlaganfällen und Infarkten, sowie bei der langdauernden arteriellen Hypertension auf. Experimentelle Möglichkeiten zur Erzeugung eines vasogenen Hirnödems sind gegeben durch das Kältetrauma (23, 28, 43, 83, 85, 114), die mechanische Kompression mittels Implantation von Tumoren (2, 42, 68) oder Psylliumsamen (161) bzw. durch das Aufblasen eines extradural liegenden Gummiballons (74, 123), durch Bestrahlung (67, 45, 84) oder auch die Exposition mit bakteriellen Toxinen, Embolisation arterieller Gefäße, etc.

Das primär vasogene Hirnödem hat in allen Fällen auch eine cytotoxische Komponente, während sich beim cytotoxischen Hirnödem nur in Ausnahmefällen (z.B. Ischämie) auch eine sekundär vasogene Komponente nachweisen läßt (27, 68, 103, 123).

Das cytotoxische Hirnödem, das sich auf dem Boden einer metabolischen oder toxischen Zellschädigung entwickelt, betrifft im Gegensatz zum vasogenen Hirnödem das intrazelluläre Kompartiment. Die Blut-Hirn-Schranke ist für Schranken-Indikatoren wie z.B. Evans-Blau undurchlässig, der Extrazellulärraum ist infolge der Erweiterung der zellulären Elemente eingeengt (13). Die Ödemflüssigkeit ist nicht plasmaähnlich, ihre Elektrolytkonzentration weicht von der des Plasmas ab; Plasmaproteine fehlen (14, 86, 135, 181, 184).

Das cytotoxische Hirnödem tritt klinisch unter anderem im Zusammenhang mit Stoffwechselintoxikationen (Urämie, Coma hepaticum und diabeticum) und Vergiftungen, bei Sauerstoffmangel, globaler Ischämie und nach Infarkt auf. Der Mechanismus für die Entstehung des cytotoxischen Hirnödems ist weitgehend ungeklärt.

Experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Stoffwechselgiften wie Triäthylzinn (1, 24, 96, 98, 104, 120, 168), Dinitrophenol (118, 135), 3-Acetylpyridin (100), 6-Aminonikotinamid (7), Hexachlorophen und Ouabain sprechen dafür, daß mehrere Faktoren allein oder in Kombination für die Entstehung des cytotoxischen Hirnödems in Frage kommen (14, 17, 21, 47, 110, 138).

Eine Zunahme der Membranpermeabilität für Na^+ -Ionen kann zur Zellschwellung führen, wenn der Na^+ -Einstrom nicht durch den aktiven Transport kompensiert wird. Ebenso ist eine direkte Hemmung der aktiven Na^+/K^+ -Pumpe möglich; z.B. führt die Blockade der Na^+/K^+ -abhängigen ATPase durch Ouabain zur Entwicklung eines Hirnödems (47). Schließlich kann eine Störung des zellulären Energiestoffwechsels für die Entstehung des cytotoxischen Hirnödems verantwortlich sein.

Das Hirnödem, das bei cerebraler Ischämie auftritt, ist initial ein cytotoxisches Ödem. BARTKO und HOSSMANN konnten nachweisen, daß die Blut-Hirn-Schranke bis zu einigen Stunden nach dem ischämischen Insult intakt bleibt (26, 72). Nach einiger Zeit wird sie jedoch permeabel, wodurch es zum Auftreten des sekundär vasogenen Hirnödems kommt (40, 75, 112, 177).

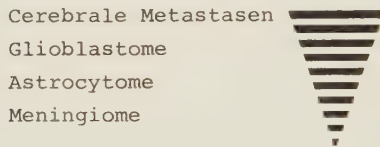
2. Besonderheiten des perifokalen Hirnödems bei Tumoren

Wie eingangs erwähnt, gehört das Hirnödem bei Tumoren, nach der von KLATZO (86) gewählten Einteilung, dem vasogenen Typ an.

Die Gewebsreaktionen in der unmittelbaren Umgebung von Hirngeschwülsten können nach ZÜLCH (183) in zwei Arten unterteilt werden: zum einen in direkte morphologische und physikochemische Veränderungen der umliegenden Hirnsubstanz, zum anderen in die rein mechanisch, durch das Volumen auctum hervorgerufenen Raum-

veränderungen und Massenverschiebungen der Hemisphäre. Zusätzlich entstehen, in Abhängigkeit von der Histologie des Tumors, unterschiedliche Perifokalreaktionen. Die perifokale Ödembildung ist bei primär malignen Geschwülsten, wie Tabelle 15 zeigt, besonders deutlich. Mit abnehmender Malignität sinkt die Tendenz von Tumoren, ein perifokales Ödem zu entwickeln.

Tabelle 15: Tendenz cerebraler Tumoren zur Ausbildung eines perifokalen Hirnödems (n. MAXWELL, 106).



Bei rein verdrängend wachsenden Tumoren, z.B. bei Meningiomen, kann es bei langsamem Tumorwachstum zu relativ geringen perifokalen Reaktionen kommen. Neurologische Ausfallerscheinungen verschwinden postoperativ in den meisten Fällen.

Bei größeren, extrazerebralen Tumoren treten fast regelmäßig lokale Zirkulationsstörungen auf. Diese führen zum perifokalen Ödem, zu Nekrosen, u.U. zu Druckatrophien. Große intrazerebrale Geschwülste führen eher zu Nekrosen und Erweichungen, bei gleichzeitigem perifokalem Ödem (183). Bei malignen Geschwülsten, wie Glioblastomen, Metastasen, monstrozellulären Sarkomen, steht das Hirnödem im Vordergrund. Die Ausdehnung des Ödems ist in überraschender Weise unabhängig von der Größe des Tumors. Es ist nicht ungewöhnlich, daß bei Autopsien oder Operationen ein relativ kleiner Tumor mit ausgedehntem perifokalem Ödem gefunden wird, oder umgekehrt ein großer Hirntumor mit geringem perifokalem Ödem. Von weiteren, bisher nicht näher geklärten Faktoren abgesehen, ist in den meisten Fällen offenbar die Geschwindigkeit des Tumorwachstums, i.e. die Adaptationsmöglichkeiten des umgebenden Gewebes, ausschlaggebend (146).

Die Vergrößerung des Markvolumens durch das Ödem ist bei Tumoren in der Parietalregion am ausgeprägtesten, am geringsten im

Temporalbereich (183).

Die Volumenvermehrung durch die Geschwulst wie auch durch das perifokale Ödem führt zur Kompression und Verschiebung der benachbarten Hirnanteile. Nicht selten kommt es zur Verlagerung einer Hemisphäre mit Verlegung von Liquorräumen und Störung des Liquorabflusses.

Die angegebenen Gründe verdeutlichen, warum in der vorliegenden Studie die Berücksichtigung der histologischen Diagnose besonders wichtig ist. Wie Tabelle 2 zeigt, überwiegen in beiden vorbehandelten Kollektiven die Tumoren höchster Malignität. In der Gruppe 1 (Placebo) sind 5 (2 Glioblastome, 1 Metastase, 1 Sarkom, 1 Gangliocytom), in der Gruppe 2 (Dexamethason) 6 (5 Glioblastome, 1 Metastase), in der 3. Gruppe (Aldosteron) 9 (6 Glioblastome, 2 Metastasen, 1 Ependymom) Geschwülste höchster Malignität, enthalten.

3. Probleme bei der Diagnostik des Hirnödems

In den allermeisten Fällen ist es schwierig, zwischen den klinischen Symptomen des Hirnödems und denen des ihm zugrunde liegenden pathologischen Prozesses zu unterscheiden. Symptome, die durch einen Tumor, einen Abszeß, ein Trauma, eine Blutung oder einen Infarkt selbst hervorgerufen werden, sind untrennbar von den Symptomen, die durch das Ödem hervorgerufen werden. Anhand des neurologischen Befundes ist es zwar möglich, einen intrazerebralen Prozeß mehr oder weniger gut zu lokalisieren; jedoch zeigt der klinische Befund nicht die Ausdehnung des Begleitödems. Wenn man sicher sein kann, daß der Fokus (z.B. Tumor etc.) nicht an Größe zunimmt, kann das Auftreten zusätzlicher neurologischer Symptome, z.B. eine Bewußtseinsstrübung, ein Hinweis auf das Hirnödem sein. Allerdings sind die Symptome eines generalisierten Hirnödems nicht von denen der intrakraniellen Drucksteigerung zu unterscheiden. Zudem sind bei den meisten intrakraniellen Prozessen neurologische Symptome erst dann zu erwarten, wenn es bereits zur Steigerung des intrakraniellen Druckes kommt.

Die klassische Theorie über die Entstehung von zirkulatorischen und respiratorischen Symptomen bei der intrakraniellen Drucksteigerung stammt von KOCHER und CUSHING (49, 88). CUSHING erbrachte experimentelle Hinweise dafür, daß die Zunahme des intrakraniellen Druckes medulläre Zentren stimuliert. Die Folgen sind Anstieg des Blutdrucks, Bradycardie, langsame tiefe Atmung und Erbrechen. Bei anhaltender Kompression treten Blutdruckabfall, Pulsbeschleunigung und schließlich Atemstillstand auf.

Erstsymptome der intrakraniellen Drucksteigerung sind Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit. In diesem Stadium lassen sich auch schon Stauungspapillen nachweisen. Bei lokalisierten Hirnödemen lassen sich cerebrale Herdzeichen feststellen, wie passagere Paresen, Halbseitenlähmung, positive Pyramidenzeichen; in selteneren Fällen cerebellare Symptome, fokale Anfälle und extrapyramidale Störungen. Liegt das Hirnödem nicht fokal sondern generalisiert als raumfordernder Prozeß vor (z.B. cytotoxisches Hirnödem), sind die Symptome erst in der Spätphase zu erwarten.

Es ist unmöglich, allein aufgrund der klinischen Symptome die Differentialdiagnose zwischen einer intrakraniellen Drucksteigerung und einem generalisierten Hirnödem zu stellen, bzw. einen fokalen Prozeß von einem lokalisierten Hirnödem zu unterscheiden.

Die Ausdehnung eines perifokalen Hirnödems kann durch etablierte Methoden wie Echoenzephalographie, Elektroenzephalographie, Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung, Hirnszintigraphie oder Angiographie nicht wesentlich präziser bestimmt werden. Bestenfalls lassen sich anhand von Veränderungen hirnelektrischer Potentiale, durch Speicherungsunterschiede und Durchblutungsstörungen, oder durch Abweichungen vom normalen Gefäßverlauf im Angiogramm, Aussagen über den Umfang intrakranieller Veränderungen machen.

Eine neue, vor wenigen Jahren eingeführte Methode der nichtinvasiven Diagnostik intrakranieller Prozesse ist die axiale Computertomographie. Mit dieser Methode ist es möglich, geringste Dichteunterschiede innerhalb der Schädelkapsel zu messen und

tomographisch abzubilden. Dadurch sind Art und Ausdehnung eines pathologischen Prozesses und seine Beziehung zu umgebenden Strukturen weitaus exakter zu erkennen, als durch konventionelle Methoden. Die Computertomographie ist das erste klinische Verfahren, mit dem es gelingt, ein Hirnödem direkt sichtbar zu machen.

Die computertomographischen Befunde beim tumorbedingten, i.e. vasogenen Hirnödem, haben die Bevorzugung der weißen Substanz unter Aussparung der Stammganglien und der Hirnrinde bestätigt (79).

Die Computertomographie kann somit als klinisches Verfahren angesehen werden, mit dem es auch möglich ist, den Erfolg einer Hirnödem-Therapie zu kontrollieren.

4. Therapie des Hirnödems

Die Therapie des Hirnödems, gleichgültig ob vasogener oder cytotoxischer Natur, basiert bisher auf Empirie. Mangelnde pathophysiologische Erkenntnisse über die Mechanismen der Hirnödem-Entstehung haben, wenn man von der Beseitigung der Hirnödem-Ursachen (z.B. Operation eines Tumors) absieht - die Entwicklung von kausalen Therapie-Konzepten verhindert. Bisher ist die Therapie des Hirnödems eigentlich eine Therapie des erhöhten intrakraniellen Druckes.

Abgesehen von den chirurgischen Möglichkeiten der Dekompression ist auch heute noch wie bereits 1919 von WEED und McKIBBEN berichtet, ein Grundprinzip der Hirnödem-Therapie die Entwässerung durch hypertone Lösungen oder Diuretika (173). Die Anwendung dieser dehydrierenden Maßnahmen ist jedoch begrenzt durch die Nebenwirkungen auf den Gesamtorganismus, die geringe Spezifität, die zu kurze Wirkungsdauer sowie die Gefahr des Rebounds. Die Wirkung hypertoner Lösungen beruht auf der Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke, d.h. die Wirkung dieser Substanzen wird in erster Linie durch die Entwässerung gesunder Gewebeareale erzielt und nicht durch die Elimination des Ödems (15, 34, 44, 60, 92, 107, 115, 127, 136, 156, 158, 166, 170, 174).

Andere Therapiemaßnahmen wie kontrollierte Hypotension, Hypothermie, Hyperventilation, oder die Beatmung mit hyperbarem Sauerstoff, sind ebenfalls weitgehend unspezifisch (15, 41, 158).

Neben den bisher genannten Therapiemöglichkeiten sind die Corticosteroide zu erwähnen. Davon kommt das synthetische Glucocorticosteroid Dexamethason wahrscheinlich am häufigsten zur Anwendung. Daneben konnte in klinischen wie auch experimentellen Untersuchungen die Wirksamkeit des Aldosteronantagonisten Spirolacton und des Mineralocorticosteroids Aldosteron gezeigt werden (10, 36, 89).

Es muß allerdings z.Zt. noch offen bleiben, ob durch die Therapie mit Corticosteroiden das Hirnödem kausal behandelt wird.

Neue, überraschende Therapie-Erfolge bei infauster intrakranieller Drucksteigerung zeigten SHAPIRO et al. mit Barbituraten (155) bei Patienten, die sich gegenüber Diuretika, Steroiden oder Hyperventilation als therapieresistent erwiesen hatten. Dabei war die durch Pentobarbital erreichte Reduktion des intrakraniellen Druckes von längerer Dauer als nach Thiopental. In einigen Fällen wurden die Patienten gleichzeitig auf 30°C unterkühlt.

5. Grundlagen der Hirnödemtherapie mit Steroiden

Bereits 1945 erzielten PRADOS und STROWGER (122) erste experimentelle Erfolge in der Therapie des Hirnödems mit ACTH. Später folgten experimentelle Untersuchungen mit Hydrocortison (55, 63, 64).

Zu ersten positiven klinischen Resultaten kamen INGRAHAM und MATSON (73), TYTUS et al. (172) und später RUSSEK und ROBERTS mit ihren Arbeitsgruppen (142, 144), die Hydrocortison bzw. ACTH bei der Operation von Craniopharyngeomen und bei cerebrovaskulären Insulten anwendeten. KOFMAN et al. (91) behandelten Patienten mit cerebralen Metastasen eines Mammakarzinoms mit Prednisolon und erzielten ebenfalls gute Ergebnisse.

a) Dexamethason

Seit den klinischen Studien von GALLICICH, LONG und RASMUSSEN zu Beginn der 60er Jahre haben Glucocorticosteroide (insbesondere Dexamethason) einen festen Platz in der Hirnödemtherapie (57, 58, 102, 125). Grundidee der ersten Anwendung von Dexamethason war es, durch Injektion in die Arteria carotis eine Beeinflussung des cerebralen Tumorwachstums herbeizuführen. Hierbei zeigte sich, daß das Bewußtsein lethargischer und aphasischer Patienten bereits innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung aufklarte und die Patienten zu sprechen begannen. Da aber innerhalb eines so kurzen Zeitraumes eine Verbesserung aufgrund einer Beeinflussung des Tumorwachstums auszuschließen ist, mußte eine Reduktion des Ödems für die klinische Besserung verantwortlich sein.

Aufgrund dieser Resultate folgten eine Reihe klinischer und experimenteller Studien, in denen versucht wurde, den Wirkungsmechanismus des Glucocorticosteroids zu klären (6, 8, 10, 12, 33, 62, 94, 106, 113, 116, 117, 139, 140).

Von den bisher nachgewiesenen Wirkungen der Steroide auf das Zentralnervensystem könnten einige in direkter Weise das Hirn-ödem beeinflussen.

In diesem Zusammenhang werden diskutiert:

1. Eine Normalisierung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion;
2. eine Hemmung der Liquorsekretion;
3. eine Stimulierung des Gewebsmetabolismus (19).

b) Aldosteron

Im Gegensatz zum langjährigen Gebrauch von Glucocorticosteroiden ist mit der Anwendung des Mineralocorticosteroids Aldosteron beim Hirnödem erst vor kurzem begonnen worden.

Es scheint zunächst widersprüchlich, daß Aldosteron, das infolge seiner natrium- und wasserretinierenden Wirkung als wichti-

ger Faktor bei der Entstehung peripherer Ödeme gilt (178), bei der Therapie des Hirnödems wirksam sein soll.

Folgende Beobachtungen aus experimentellen Untersuchungen unseres Instituts sprechen für eine protektive Wirkung von Aldosteron beim Hirnödem:

- Adrenalektomierte Tiere ohne Steroids substitution entwickeln nach Schädeltrauma ein Hirnödem, was durch Aldosteron verhindert wird.
- Bei intakten Tieren mit Schädeltrauma verhindert Aldosteron die Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems (9).

Neuere experimentelle Untersuchungen zeigen eine Beeinflussung des cerebralen Metabolismus durch Corticosteroide. Bei Messung der cerebralen Durchblutung sowie des Glucose- und Sauerstoffverbrauches bei adrenalektomierten Hunden fand sich eine Abnahme der Durchblutung und des zerebralen Glucoseverbrauches bei initial unverändertem Sauerstoffverbrauch. Die Substitution mit Aldosteron hielt sowohl die zerebrale Durchblutung als auch den Sauerstoffverbrauch im Normbereich, während bei nicht substituierten Tieren beide Parameter nach ca. 3 Stunden signifikant abnahmen (16, 20).

Die experimentellen Resultate rechtfertigten die klinische Anwendung von Aldosteron beim perifokalen Hirnödem. In einer ersten, von SCHMIEDEK und ÖTTINGER durchgeführten Studie bei neurochirurgischen Patienten mit perifokalem Hirnödem konnte gezeigt werden, daß Aldosteron auch unter klinischen Bedingungen wirksam ist (109, 150). Die Autoren konnten bei mit Aldosteron vorbehandelten Patienten nachweisen, daß der Wasser- und Na^+ -Gehalt sowohl in der Hirnrinde als auch im Mark gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe signifikant vermindert war.

Von der vorliegenden Doppelblindstudie abgesehen, wurden bisher keine weiteren klinischen Beobachtungen über die Aldosteronwirkung beim Hirnödem veröffentlicht.

6. Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe nach Vorbehandlung mit Dexamethason bzw. Aldosteron

Wie in den vorangegangenen Kapiteln erörtert, kommt es beim Hirnödem zu einer Natrium- und Wassereinlagerung im Gewebe, die in charakteristischer Weise korreliert (71, 116, 134, 135, 137, 138, 159).

Bezüglich des Kaliumgehaltes läßt sich keine einheitliche Relation feststellen. Beim cytotoxischen als auch beim vasogenen Hirnödem, kann es sowohl zu Abnahmen wie Zunahmen des Gewebskaliums kommen. Beim Dinitrophenol-Ödem sowie beim traumatischen Hirnödem fanden BAETHMANN und HOFFMANN et al. eine Zunahme des Kaliumgehaltes im Hirngewebe (5, 71). Beim Hirnödem nach Hypothermie berichten BRENDDEL und REULEN et al. über eine deutliche Abnahme des Gewebskaliums (35, 132, 138).

Desgleichen konnten BARTKO et al. beim Hirnödem nach Occlusion der Arteria cerebri media eine Abnahme des Gewebskaliums nachweisen (26).

Tab. 16 zeigt den Elektrolyt- und Wassergehalt des Hirngewebes aus der vorliegenden Studie im Vergleich mit Befunden von zwei anderen Untersuchungen.

REULEN und Mitarbeiter fanden bei unbehandelten neurochirurgischen Patienten mit Hirntumoren einen deutlich erhöhten Wasser- und Na^+ -Gehalt im perifokalen Markgewebe. Bei Patienten, die 4 - 6 Tage mit Dexamethason vorbehandelt wurden, war der Wasser- und Na^+ -Gehalt in entsprechenden Arealen signifikant niedriger. ÖTTINGER beobachtete bei Patienten nach dreitägiger Vorbehandlung mit Aldosteron eine Reduktion des Wassergehaltes im Hirnmark um ca. 4%, in der Hirnrinde um etwas mehr als 1%. Der Na^+ -Gehalt war nach Vorbehandlung sowohl in der Rinde als auch im Mark signifikant vermindert. Das Gewebe- K^+ stieg in dieser Untersuchung in beiden Kompartimenten an, was sich statistisch jedoch nicht sichern ließ.

	Reulen H. J., et al. (1969, 1973)		Öttinger W., et al. (1975)		Diese Arbeit	
	Hirnrinde	Hirnmark	Hirnrinde	Hirnmark	Hirnrinde	Hirnmark
<u>Wassergehalt</u>						
Ödemernes Gewebe	81,20 ± 0,3	76,65 ± 0,8	—	—	—	—
Placebo	82,97 ± 0,4	81,74 ± 0,5	81,81 ± 0,3	79,95 ± 0,9	81,32 ± 0,5	76,48 ± 1,8
Dexamethason	80,30 ± 0,9	75,70 ± 1,2	—	—	81,80 ± 0,5	80,08 ± 1,4
Aldosteron	—	—	80,59 ± 0,1	76,12 ± 0,9	81,29 ± 0,5	77,48 ± 1,7
<u>Na⁺</u>						
Ödemernes Gewebe	309,78 ± 9,6	309,73 ± 8,4	—	—	—	—
Placebo	461,96 ± 24,3	451,29 ± 20,2	317,1 ± 9,0	430,9 ± 22,0	308,1 ± 22,1	313,0 ± 40,9
Dexamethason	305,00°	310,00°	—	—	272,3 ± 10,5	373,1 ± 37,3
Aldosteron	—	—	281,7 ± 9,0	354,8 ± 26,0	294,1 ± 11,4	415,2 ± 48,0
<u>K⁺</u>						
Ödemernes Gewebe	462,75 ± 8,0	282,84 ± 25,8	—	—	—	—
Placebo	393,93 ± 23,1	257,42 ± 23,6	475,3°	245,0°	488,7 ± 19,6	271,1 ± 15,8
Dexamethason	467,00°	278,00°	—	—	502,2 ± 19,2	253,3 ± 16,3
Aldosteron	—	—	487,5°	246,0°	510,6 ± 11,0	233,9 ± 6,8

° - aus der Abbildung entnommen (140, 109)

Tab. 16: H₂O-Gehalt (ml/100 g FG), Na⁺- und K⁺-Gehalt (meg/kg TG) in perifokalem Rinden- und Markgewebe von neurochirurgischen Kontrollpatienten und nach Vorbehandlung mit Dexamethason bzw. Aldosteron.

Ein bemerkenswertes Ergebnis der vorliegenden Doppelblindstudie ist, daß Gewebswasser- und Elektrolytgehalt des Kontrollkollektivs in Rinde und Mark mit den Werten übereinstimmen, die REULEN et al. in ödemfernen Arealen gefunden haben. In der Hirnrinde fanden wir in beiden vorbehandelten Gruppen einen Wassergehalt, den REULEN bei unbehandelten Kontrollpatienten gemessen hat.

Die Elektrolytbefunde von grauer und weißer Substanz der Placebo-Gruppe sind im Normbereich.

Beim Vergleich dieser drei Untersuchungen ist ferner zu beachten, daß die histologischen Diagnosen in den beiden anderen Studien im Kontroll- und Behandlungskollektiv einheitlich verteilt waren. In dieser Untersuchung überwogen jedoch die Geschwülste mit höchster Malignität in der Dexamethason- (6/12) bzw. der Aldosteron-Gruppe (9/13) gegenüber dem Placebo-Kollektiv (5/13).

Die Standardabweichungen und die mittleren Fehler der Mittelwerte dieser Ergebnisse sind - offensichtlich wegen der kleinen Patientenkollektive - relativ groß.

7. Hämodynamische Folgen der Raumforderung

Die Wassereinlagerung in das Hirngewebe ist die Ursache für eine Reihe pathophysiologischer Störungen, die mit dem Hirnödem einhergehen. Durch die pathologische Wasseraufnahme des Hirngewebes kommt eine Volumenvermehrung mit Drucksteigerung im intrakraniellen Raum zustande, die auf verschiedenen Wegen durch Störung der intrakraniellen Hämodynamik zum zerebralen Kreislaufstillstand führen kann.

In Abb. 8 ist in vereinfachter Form der Circulus vitiosus wiedergegeben, der durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes in Gang gesetzt wird. Es ist dabei von untergeordneter Bedeutung, ob die intrakranielle Drucksteigerung auf ein Hirnödem, eine Blutung oder einen anderen raumfordernden Prozeß zurückzuführen ist. Ausschlaggebend ist jedoch, ob der raumfordernde Prozeß

sich langsam oder schnell entwickelt, da die Kompensationsmechanismen des intrakraniellen Raumes Zeit benötigen.

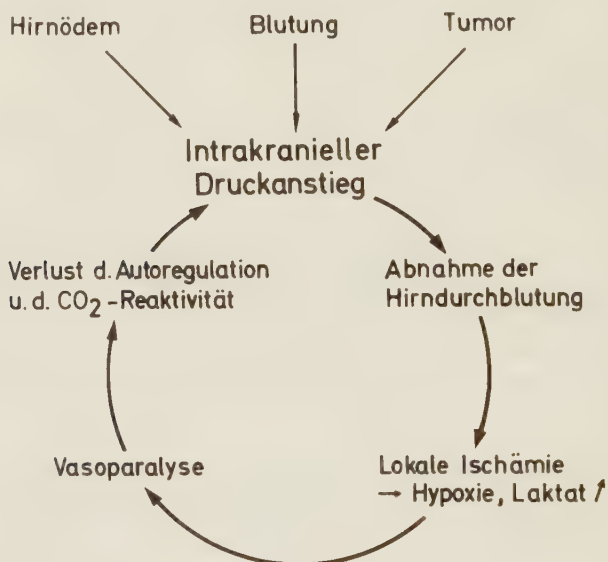


Abb. 8: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen, die als Folge einer intrakraniellen Drucksteigerung in Gang gesetzt werden (nach REULEN, 140)

Wie die Abbildung zeigt, führt der intrakranielle Druckanstieg zur Abnahme der Hirndurchblutung. Konsequenzen der verminderten Perfusion sind Gewebshypoxie und Lactatazidose. Hypoxiebedingungen, wie sie bei intrakranieller Drucksteigerung auftreten, können den Pasteur-Effekt auslösen, d.h. der Sauerstoffmangel stimuliert die Glykolyse zur Deckung des Energiebedarfs im Gewebe. Da diese Form der Energiegewinnung unzureichend ist, sind die Energiereserven bald erschöpft, wie die Abnahme des ATP- und CP-Gehaltes und die gleichzeitige Akkumulation von ADP und AMP zeigen (111, 138, 160).

Die Adeninnukleotide, Kreatinphosphat und Lactat oder der Lactat-Pyruvat-Quotient sind empfindliche Indikatoren dafür, ob die O_2 -Versorgung des Gewebes ausreichend ist. Anhand ihrer Konzentration lassen sich Aussagen über die Energetik des Gewebes machen.

Wie SIESJÖ et al. am Rattenhirn festgestellt haben, wird die Glykolyse bereits bei Senkung des arteriellen PO_2 auf 50 mmHg stimuliert. Dies ließ sich anhand einer Steigerung der Lactatkonzentration und einer Zunahme des Lactat-Pyruvat-Quotienten nachweisen. Signifikante Änderungen der ATP-, ADP- und AMP-Konzentrationen traten erst auf, wenn der PO_2 unter 25 mmHg fiel (82, 160).

Parallel zu der raschen Abnahme der energiereichen Phosphate kommt es zu einer ebenso raschen Abnahme der Glucose- wie Glykogen-Konzentration im Gewebe. Dies erklärt sich aus den kleinen Reserven dieser Substrate im Hirngewebe. LJUNGGREN et al. untersuchten Rattengehirne nach 5-minütiger Ischämie in Normo-, Hypo- und Hyperglykämie. Sie fanden, daß die Gewebslaktatkonzentration bei hyperglykämischen Tieren fast doppelt so hoch war wie die der normoglykämischen Tiere nach dem ischämischen Insult (101). Der Grund für die rasche Abnahme der energiereichen Phosphate unter anaeroben Stoffwechselbedingungen ist darin zu sehen, daß bei anaerober Glykolyse nur 2 Mol ATP pro Mol Glucose gebildet werden, im Gegensatz zu 38 Mol ATP pro Mol Glucose bei aerober Glykolyse (77a).

Das Verhältnis von energiebildenden und energieverbrauchenden biologischen Reaktionen, d.h. der Energiezustand kann im Energy-Charge-Potential ausgedrückt werden. Im Normalfall liegt es zwischen 0,9 und 1,0 d.h. die Energiebilanz ist ausgeglichen. Liegt das Energy-Charge-Potential unter 0,9 wird mehr Energie verbraucht als nachgebildet (3).

Der signifikante Anstieg der ATP-Konzentration und des ATP/ADP-Quotienten in beiden, mit Steroiden behandelten Patienten-Kollektiven dieser Studie, sowie die signifikante Verminderung des Lactatgehaltes und des Lactat-Pyruvat-Quotienten in der Aldo-

steron-Gruppe weisen darauf hin, daß die Steroide Einfluß auf den Energiestoffwechsel im perifokalen Hirngewebe haben.

8. Enzymaktivität im Hirngewebe nach Steroidbehandlung

Untersuchungen mit adrenalektomierten Ratten und Hunden an diesem Institut haben gezeigt, daß Nebenniereninsuffizienz zum Hirnödem führt. Gleichzeitig konnten Aktivitätsabnahmen von NADP-IDH, GluDH und GOT nachgewiesen werden (6, 8, 12). Die Substitution adrenalektomierter Tiere mit Dexamethason bzw. Aldosteron verhinderte das Hirnödem. Eine Aktivitätsminderung der genannten Enzyme war nach Substitution nicht mehr festzustellen.

EDELMAN et al. entwickelten die Theorie, daß die Aldosteronwirkung auf einer Synthesesteigerung von Enzymen des Zitratzyklus beruhe, wodurch mehr metabolische Energie zur Verfügung gestellt werde, die eine Stimulierung aktiver Transportmechanismen bewirke (53).

KINNE und KIRSTEN konnten bei Versuchen am Epithel von Krötenblasen und an Rattennieren eine Aktivitätssteigerung des Condensing Enzymes, der NADP-IDH, GluDH und GOT nachweisen (80, 81). Den Autoren gelang es ferner, eine zeitliche Korrelation zwischen der Aktivitätszunahme des Condensing Enzymes, dem gesteigerten Na^+ -Transport und dem Na^+/K^+ -Quotienten im Urin zu zeigen. Eine Aktivitätssteigerung von Enzymen der Glykolyse ließ sich nicht nachweisen.

Andere Autoren erbrachten Hinweise für die biologische Wirkung von Corticosteroiden im ZNS. So wiesen TOUGHSTONE et al. nach, daß Cortison im Hirngewebe wesentlich stärker gebunden wird, als im Plasma (169).

Durch die Versuche der o.g. Autoren läßt sich allerdings nicht schlüssig beweisen, daß die Enzym-induzierende Wirkung der Corticosteroide beim Hirnödem tatsächlich der ausschlaggebende Mechanismus für dessen Beeinflussung ist. Allerdings legen sie die Vermutung nahe, daß sich der Wirkungsmechanismus der Steroide

im Hirngewebe nicht grundsätzlich von dem in anderen Geweben unterscheidet.

9. Wirkung der Steroidtherapie auf Plasma und Urinelektrolyte

Die Therapie mit Corticosteroiden, insbesondere mit Aldosteron, kann zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes führen. Die Steigerung der renalen Na^+ -Rückresorption könnte zu einem Anstieg des Plasma- Na^+ sowie zur Bildung peripherer Ödeme und einer Steigerung des mittleren arteriellen Druckes führen (48). Die vermehrte Kaliurese kann durch Störung der Muskelerregbarkeit zu Herz-Rhythmusstörungen, Adynamie, gastrointestinalen Störungen (z.B. Opstipation) etc. führen.

Diese Störungen des Elektrolythaushaltes können aber auch, wie zahlreiche Untersuchungen zeigten, bereits primär nach neurochirurgischen und allgemein chirurgischen Eingriffen auftreten. Als Ursache hierzu wird ein postoperativ entstehender Aldosteronismus vermutet (93, 147, 176, 178). REULEN et al. fanden auch bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma Zeichen eines posttraumatischen Aldosteronismus (133).

HOFFMANN und REULEN untersuchten die Na^+ - und K^+ -Konzentration im Serum und Urin von Ratten nach experimentellem Schädel-Hirn-Trauma (71). Sie fanden eine Retention von Natrium bis zum 5. Tage nach dem Trauma, die anschließend in eine Mehrausscheidung überging. Dagegen war die K^+ -Ausscheidung bereits am 2. und 3. posttraumatischen Tag erhöht. Im Serum kam es zu einem Anstieg der Na^+ -Konzentration, während die K^+ -Konzentration unverändert blieb.

Die Autoren wiesen in derselben Untersuchung darauf hin, daß die posttraumatisch oder postoperativ bei neurochirurgischen Patienten auftretende Natrium- und Wasserretention nicht die Ursache für das entstehende Ödem sein kann, da diese Veränderungen erst nach Entstehung des Hirnödems auftreten. Somit ist mit großer Sicherheit auszuschließen, daß Aldosteron bei der Ausbildung des Hirnödems eine ursächliche Rolle spielt (6, 32, 33, 71, 157, 175).

Die von HOFFMANN et al. erbrachten tierexperimentellen Ergebnisse entsprechen den Befunden, die BOUZARTH et al. bei neurochirurgischen Patienten nach operativen Eingriffen feststellten (71, 33).

BOUZARTH et al. sind der Ansicht, daß der Anstieg des Plasma-cortisons proportional dem Ausmaß des neurochirurgischen Operationsstressses ist. Nach Überzeugung der Autoren fällt die Entwicklung des postoperativen Hirnödems mit dem Zeitpunkt zusammen, an dem die postoperative Cortisonausschüttung wieder abnimmt. Dies erfolgt bereits nach 24 Stunden. Eine Therapie mit Corticosteroiden würde demnach einen relativen Mangel an endogenen Corticosteroiden ausgleichen.

Wie Abb. 2 zeigt, kam es postoperativ in der Placebo- und Dexamethason-Gruppe zu einem geringfügigen K^+ -Konzentrations-Anstieg und einer Na^+ -Konzentrations-Abnahme. In der Aldosteron-Gruppe blieb die Na^+ -Konzentration unverändert, während die K^+ -Konzentration kontinuierlich abnahm. In allen drei Kollektiven nahm die Urinausscheidung zu, es kam besonders in Gruppe 1 und 3 (Placebo und Aldosteron) zu vermehrter K^+ - und Na^+ -Retention. Die Na^+ -Ausscheidung nahm in der Dexamethason-Gruppe nur geringfügig ab.

Der hohe Na^+/K^+ -Quotient in der Dexamethason-Gruppe könnte auf einen "Anti-Aldosteron-Effekt" zurückzuführen sein: Dexamethason hemmt über eine Blockade des ACTH die Aldosteronsekretion und somit die Ausscheidung von Kalium (107a).

10. Mögliche Nebenwirkungen der Steroidtherapie

Als mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Glucokortikosteroiden gelten in der Hauptsache gastrointestinale Hämorrhagien, Wundheilungsstörungen, Infektionen (besonders generalisierte Mykosen), psychische Störungen und die Hyperglykämie. Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes mit ihren Folgen sind seltener.

CUSHING berichtete 1932, daß neurochirurgische Patienten in hohem Maße zu gastrointestinalen Hämorrhagien neigen, und daß dies offenbar mit der Schwere der cerebralen Läsion korreliert (50). Wie KAMADA und Mitarbeiter zeigen konnten, nimmt die Häufigkeit der gastrointestinalen Blutungen mit der Schwere der zerebralen Läsion zu (77). Bei gastrointestinal vorgeschädigten Patienten (Vaskulitis, Divertikulitis, Ulcerationen) sahen STERIOFF, et al. nach Steroidtherapie mehrere Fälle mit Perforation (163). MARSHALL et al. behandelten 121 neurochirurgische Patienten mit unterschiedlichen Dexamethason-Dosen (16, 40, 80 mg/Tag, in vier Einzeldosen). Von diesen Patienten entwickelten acht glucokortikosteroid-abhängige Komplikationen. Ein Patient mit einem bereits vorher bestehenden Ulcus duodeni starb an einer Duodenal-Perforation; ein Patient mußte in Folge einer Magenblutung zwei Bluttransfusionen erhalten. Ein Patient entwickelte eine Candidaösophagitis, die beherrscht werden konnte. Bei fünf Patienten trat eine steroidinduzierte Hyperglykämie auf, die nur in zwei Fällen durch Beendigung der Therapie beherrscht werden konnte. Drei Patienten mußten Insulin erhalten. Keiner dieser Patienten gehörte der Gruppe an, die mit 80 mg Dexamethason pro Tag behandelt worden war (105). Sowohl FAUPEL als auch GOBIET et al. berichten über eine signifikante Reduzierung der Mortalität nach hochdosierter Dexamethason-Therapie bei neurochirurgischen Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (54, 61). Deutliche Unterschiede zeigten sich in der Studie von FAUPEL hinsichtlich der Komplikationen bei den mit Dexamethason behandelten Patienten. 57% der Patienten der mit Dexamethason behandelten Gruppe (gegenüber 39% in der Placebo-Gruppe) entwickelten einen subklinischen Diabetes. Bei 9% traten gastrointestinale Hämorrhagien auf (4% in der Placebo-Gruppe). 18% der behandelten Patienten bekamen eine Cystitis, 9% eine Wundinfektion und 6% entwickelten eine Meningitis. In der Placebo-Gruppe traten weder Cystitiden noch Meningitiden auf, 4% der Patienten zeigten eine Wundinfektion. GOBIET berichtet über eine signifikante Senkung der Mortalität sowie der Komplikationen, bei den mit 48 mg Dexamethason pro Tag behandelten Patienten gegenüber den Patienten der Placebo-Gruppe und den mit 16 mg Dexamethason pro Tag behandelten Patienten (61).

REDONDO und LeBEAU berichten, daß die Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen durch die Gabe von Steroiden bei neurochirurgischen Patienten nicht signifikant erhöht ist (126). Nach der Gabe von 16 bzw. 32 mg Dexamethason pro Tag traten in 13 von 108 Fällen lediglich Wundheilungsstörungen auf.

In der vorliegenden Studie traten nach Dexamethasonbehandlung bei drei Patienten Magenblutungen auf. Bei vier Patienten der Placebo-Gruppe wurden ebenfalls intestinale Blutungen (2 x Hämatemesis, 2 x Meläena) beobachtet. In der Aldosterongruppe fand sich nur ein Fall mit Hämatemesis. Hierbei handelte es sich um eine Patientin, die in comatösem Zustand nach einigen Tagen auf die Intensivstation verlegt werden mußte und dort nach mehreren Wochen verstarb.

Auch unsere Untersuchung bestätigt, daß die Therapie mit Dexamethason in einer Dosis von 16 mg pro Tag die Inzidenz gastrointestinaler Hämorrhagien nicht steigert.

Es empfiehlt sich natürlich auch bei der Steroidtherapie des Hirnödems, ebenso wie bei allen intensivmedizinischen Fällen, die Gabe von Antazida bzw. die Kombination mit Cimetidin (Tagamet^R).

Eine Zunahme der chirurgischen Wundheilungsstörungen konnte in dieser Studie nach Dexamethason nicht beobachtet werden. Es traten in zwei Fällen Wundheilungsstörungen auf, die vermutlich mit einer neurochirurgisch notwendigen Reintervention zusammenhängen und somit nicht der Steroidtherapie anzulasten sind (1 Fall in der Aldosteron-Gruppe, 1 Fall in der Dexamethason-Gruppe). Die Überschreitung der Cushing-Schwellendosis um das Vierfache, hatte bei der Kürze der Therapiedauer keine negativen Auswirkungen.

Nach unseren bisherigen Kenntnissen mußte bei der Therapie mit hohen Aldosterondosen hauptsächlich mit Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, i.e. eine vermehrte Kaliurese und Natriumretention gerechnet werden.

Eine geringfügige Abnahme der K^+ -Konzentration im Plasma zeigte

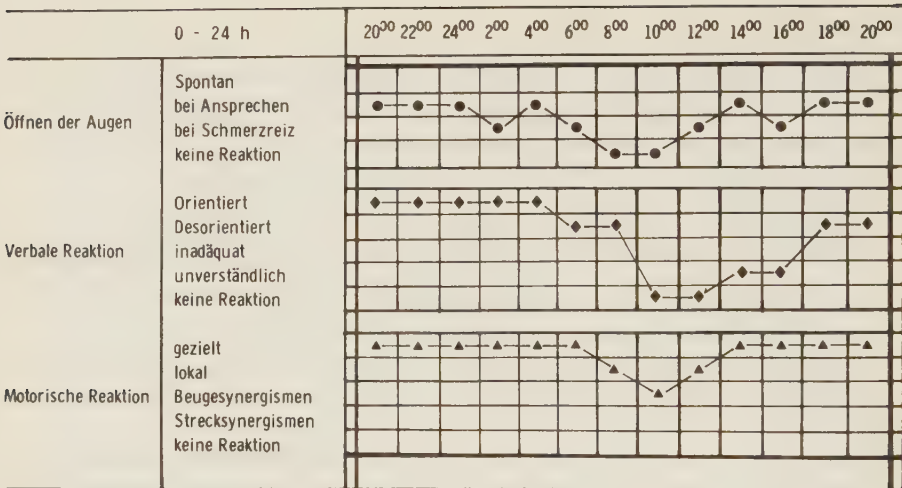
sich postoperativ in der Aldosteron-Gruppe. Diese klinisch nicht objektivierbare Störung des K^+ -Haushaltes zeigt, daß selbst hohe Aldosterondosen nicht zu schwerwiegenden Störungen des Elektrolythaushaltes führen. Gleichermaßen konnten die von verschiedenen Autoren diskutierten Aldosteron-abhängigen Blutdrucksteigerungen - in Folge eines primären Aldosteronismus - in dieser Studie nicht beobachtet werden (4, 30, 52, 164).

Weitere Steroid-typische Nebenwirkungen wie psychische Alteration, Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, Infektionen, periphere Ödeme oder die Tendenz zur metabolischen Alkalose, traten nicht auf.

11. Problematik der klinischen Beurteilung des neurologischen Status

Die Entwicklung medizinischer Geräte zur Überwachung der Patienten befreit das medizinische Personal nicht davon, den Bewußtseinszustand und den neurologischen Status des Patienten kontinuierlich zu überwachen und festzuhalten. Die Schwierigkeit der neurologischen Befunderhebung besteht darin, daß die Beurteilung subjektivem Ermessen unterworfen und somit nicht zu standardisieren ist. Daher ist die Beurteilung verschiedener Patienten der gleichen Klinik oder eine vergleichende Gegenüberstellung von Kollektiven unterschiedlicher Kliniken sehr erschwert. Von klinischer Seite sind zahlreiche Schemata entwickelt worden, die sich voneinander nur geringfügig unterscheiden. Das z.Zt. wahrscheinlich bekannteste Schema ist das von TEASDALE und JENNETT erarbeitete "Glasgow Coma Scale" (165). Hierbei werden hauptsächlich Veränderungen des motorischen und verbalen Status berücksichtigt.

Tab. 17 zeigt das "Glasgow Coma Scale" und die Art der Registrierung von Bewußtseinsstörungen.



Tab. 17: 'Glasgow Coma Scale' (GCS) - Ein Punkteschema zur 24-stündigen Verlaufskontrolle und Beurteilung von komatösen bzw. bewußteinsgestörten Patienten (n. G. TEASDALE und B. JENNETT, 1965).

Anhand dieses Schemas ist es möglich, die Beobachtungen des Pflegepersonals zu vergleichen und damit den Zustand des Patienten bzw. den klinischen Verlauf zu beurteilen.

Tab. 18 zeigt ein von BRINKMANN et al. am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München entwickeltes Schema (37). Die Autoren untersuchten 67 komatöse Patienten (46 neurologische Erkrankungen, 46 medikamentöse Vergiftungen). Hierfür wurden zwei additive Skalen entwickelt: Zur Beurteilung der Stimulierbarkeit und der damit verbundenen Reaktionsfähigkeit des Patienten (MCS).

Die verwendeten Stimuli waren elektrisch (E), taktil (T), akustisch (A) und optisch (O). Sie wurden nach ihrer Wirksamkeit, Reaktionen hervorzurufen, geordnet: E > T > A > O.

Der Grad der Stimulierbarkeit wurde in fünf Stufen festgelegt. Die Arten der Reaktion wurden entsprechend ihrem Auftreten in verschiedenen komatösen Stadien unterteilt: Motorik > Mimik > Orientierung > Kommunikation, und gleichfalls in fünf Graden be-

urteilt.

<u>Stimuli:</u>	Elektrisch Taktil Akustisch Optisch
<u>Reaktionen:</u>	I. Bewegungen von Kopf, Körper, Extremitäten II. Stirnrunzeln Lidbewegungen Mundbewegungen Schluckbewegungen III. Kopf zuwenden bzw. wegdrehen Öffnen der Augen bei Stimulation Öffnen der Augen vor Stimulation IV. Flüchtiger Blick Verbale Reaktion

Die Untersuchung schließt eine 5-minütige Beobachtung mit Dokumentation des Spontanverhaltens ein.

Tab. 18: 'Munich Coma Scale' (MCS) zur Dokumentation von Reaktionen bewußtseinsgestörter und komatöser Patienten. (n. R.BRINKMANN et al., 37)

Die hohe Korrelation zwischen den beiden Skalen läßt eine exakte Bewertung des neurologischen und Bewußtseinszustandes während jeder Phase des Komas durchaus zu. Die Anwendung der "MCS" ermöglicht es dem Untersucher, den Patienten entsprechend seinem Bewußtsein und Reaktionsvermögen einzuordnen. Bei der Messung der Stimulierbarkeit können die Reaktionen als "Ja- oder Nein"-Reaktionen festgelegt werden, bei der Testung der Reaktion können die Stimuli, während derer die Reaktionen auftreten, außer Acht gelassen werden.

Tab. 4 zeigt die neurologische Punkteskala dieser Studie, nach der der klinisch-neurologische Zustand der Patienten vor und während der Steroidtherapie beurteilt wurde. Die Bewertung und

Einteilung entspricht dem in der Neurochirurgie seit langem angewandten Schema.

12. Die Therapie des perifokalen Hirnödems mit Dexamethason bzw. Aldosteron

Die derzeit angewandte Therapie des Hirnödems besteht, wie in Kapitel 4 erläutert, hauptsächlich in einer Therapie des erhöhten intrakraniellen Druckes und ist somit unspezifisch.

Von einer spezifischen Hirnödemtherapie müßten folgende Wirkungen erwartet werden:

- eine Normalisierung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion zur Vermeidung des weiteren Austritts von Ödemflüssigkeit in das Parenchym des Hirngewebes;
- die Verhinderung möglicher toxischer Wirkungen der Ödemflüssigkeit auf die Zellen;
- die Hemmung der Zellschwellung;
- die Beschleunigung der Flüssigkeitselimination aus dem Hirngewebe.

Eine Therapiemethode, die alle diese Forderungen erfüllt, ist derzeit nicht verfügbar. Experimentelle Befunde lassen jedoch vermuten, daß die Corticosteroide den Ansprüchen nahekommen (6, 8, 18, 51, 70, 116, 121, 143, 145, 162, 179).

Bisher wurden viele experimentelle und klinische Studien mit Steroiden beim Hirnödem durchgeführt. Die Ergebnisse und Schlußfolgerungen sind z.T. enthusiastisch, z.T. indifferent. Alle Autoren sind sich jedoch darüber einig, daß Steroide bei den verschiedenen Hirnödemyphen unterschiedlich wirksam sind.

MAXWELL et al. wiesen darauf hin, daß die Wirkung von Dexamethason bei den Tumoren höherer Malignität sowie bei Abszessen am besten ist (106). Hierbei handelt es sich um jene Prozesse,

die am stärksten zur perifokalen Ödembildung neigen (siehe Tab. 15).

Akute generalisierte Prozesse wie das schwere Schädeltrauma oder eine ischämische Schädigung sprechen wesentlich schlechter auf Steroide an. Generell gilt: Je ausgedehnter und akuter der Prozeß, desto geringer die Wirkung der Steroide.

Die Effektivität von Dexamethason beim perifokalen Hirnödem durch Tumoren ist mittlerweile weltweit anerkannt. Uneinigkeit herrscht über die Wirksamkeit des Steroids bei zerebralem Infarkt oder Schädel-Hirntrauma. Das, bei zerebralem Infarkt oder Hämorrhagie auftretende Ödem gilt als steroidresistent, während die Anwendung von Dexamethason beim schweren Schädel-Hirntrauma in hohen Dosen von einigen Autoren befürwortet wird (31, 33, 54, 56, 61, 76, 87, 141).

FAUPEL und REULEN et al. führten eine Doppelblindstudie mit Dexamethason bei schweren Schädel-Hirntraumen bei Erwachsenen durch. Sie fanden eine signifikante Zunahme der Überlebensrate sowie eine Verbesserung des neurologischen Befundes am Ende der Behandlung. Bei den Patienten, die eine niedrige Dexamethasondosis (initial 12 mg i.v., dann alle 6 Std. 4 mg i.m.) erhielten, lag die Mortalität bei 30%, in der Gruppe mit hoher Dexamethasondosis (initial 100 mg i.v., nach 6 Std. 100 mg i.m., dann alle 6 Std. 4 mg i.m.) lag die Mortalität bei 18%. Typische Steroid-Nebenwirkungen waren in der Gruppe mit hoher Dexamethasondosis nicht vermehrt zu beobachten (54).

In einer Studie von GOBIET erhielten die Patienten in einer Gruppe initial 48 mg Dexamethason, am 1. und 3. posttraumatischen Tag alle 2 Std. 8 mg, am 2. und 4. posttraumatischen Tag alle 2 Std. 4 mg, und ab dem 5. posttraumatischen Tag 4 mg pro 4 Std. (61). In der 2. Gruppe erhielten die Patienten die normale Dosis von initial 16 mg Dexamethason und danach täglich 4 x 4 mg. Die Mortalität fiel signifikant von 45% in der Placebo-Gruppe und 42% in der Gruppe mit niedriger Dexamethasondosis auf 23% in der Gruppe mit der hohen Dosis. Gleichzeitig konnte GOBIET in der Gruppe mit hoher Dosis eine deutliche Abnahme des

intrakraniellen Druckes gegenüber den Patienten mit der niedrigen Steroiddosis bzw. den Patienten in der Placebo-Gruppe feststellen.

JAMES et al. führten Untersuchungen an 157 Kindern unter 12 Jahren mit schweren Schädel-Hirntraumen durch (76). Die Patienten erhielten entweder ein Placebo, eine niedrige (0,25 mg/kg KG) oder eine hohe Steroiddosis (initial 1 mg/kg KG i.v., nach 6 Std. dieselbe Dosis, dann Fortsetzung der Therapie mit 1 mg/kg K.G. pro Tag). Die Patienten, die das Steroid hoch dosiert erhielten, hatten eine signifikant bessere Überlebensrate und Rekonvaleszenz. Sowohl der Krankenhausaufenthalt als auch die Behandlung auf der Intensivstation waren verkürzt. Es traten keine besonderen Komplikationen auf.

Therapiestudien mit Aldosteron beruhen, wie bereits erwähnt, auf Untersuchungen in diesem Institut. Die erste klinische Studie mit Aldosteron, die von SCHMIEDEK und ÖTTINGER durchgeführt wurde, bestätigte die positive Wirkung auf das perifokale Hirn-ödem (150, 109).

Wie in Tab. 12 zu sehen ist, hatten sowohl die mit Dexamethason als auch die mit Aldosteron vorbehandelten Patienten einen günstigeren postoperativen Verlauf mit beschleunigter Rekonvaleszenz im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe. Ein statistisch gesicherter Nachweis dieser Aussage ist jedoch nicht zu erbringen.

Als Ursache für die geringen Unterschiede zwischen den drei Kollektiven könnten mehrere Faktoren in Frage kommen:

1. Die histologischen Diagnosen, topographische Lage und Ausdehnung der Tumoren waren, wie sich nach Entschlüsselung des Code zeigte, in den Kollektiven uneinheitlich verteilt. Eine größere Patientenzahl hätte wahrscheinlich eine einheitlichere Verteilung ergeben.
2. Bei der Untersuchung von perifokalen Gewebeproben kann die Ausbreitung des Ödems vom Herd in die Peripherie nicht berücksichtigt werden. Focusferne Areale, welche

vom Ödem zuletzt erreicht werden, sprechen umgekehrt wahrscheinlich zuerst auf eine Therapie an. Liegt der Entnahmebezirk focusnah, wird eine Abnahme des Wassergehalts in focusfernen Arealen bei der Untersuchung nicht festzustellen sein. Ist dagegen das Ödem diskret, können Untersuchungen von focusnahen Proben eine Therapiebedingte Veränderung eher erfassen.

Es ist daher denkbar, daß, wie in Abb. 9 gezeigt, ausgedehnte perifokale Ödeme - wie sie bei den Tumortypen in den beiden Steroid-Kollektiven zu erwarten sind - durch die Therapie mit Dexamethason bzw. Aldosteron zunächst in der Peripherie, jedoch nicht focusnah, beeinflußt wurden. Eine focusnahe Entnahme erfaßt unter diesen Umständen ein ödematöses Areal.

Aus naheliegendem Grunde ist jedoch eine weiter vom Focus entfernte Entnahme nicht zu vertreten.

Experimentell können solche methodischen Schwierigkeiten beim perifokalen Ödem (z.B. nach Kälteläsion) durch Gewichtsvergleich der pathologischen mit der normalen Hemisphäre umgangen werden. Es ist denkbar, daß die Computertomographie mit verbesserter Empfindlichkeit für entsprechende klinische Zwecke geeignet ist.

3. Ferner darf nicht übersehen werden, daß den meisten Untersuchungen, bei denen die Autoren über positive Befunde nach Steroidtherapie beim perifokalen Hirnödem berichten, ein anderes Therapieschema zugrunde lag. Die Patienten erhielten in diesen Studien zunächst eine intravenöse Initialdosis, die weiteren Injektionen erfolgten in 4-stündigen Abständen. Diese Injektionsintervalle entsprechen der biologischen Plasma-Halbwertszeit der Steroide (Dexamethason: 140 - 370 Min. - Aldosteron: 18 Min.)

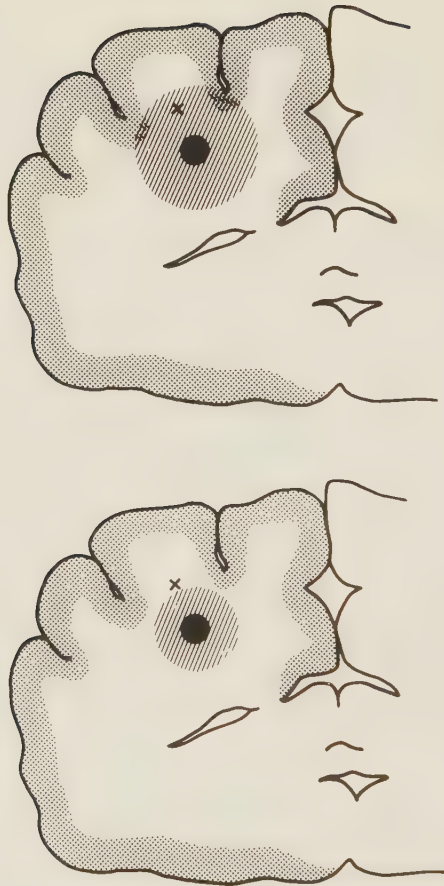


Abb. 9: Schematische Darstellung des Tumor-bedingten Hirn-
 Ödems und seine Beeinflussbarkeit durch Steroidtherapie.
 Schwarze Fläche: Tumor, schraffierte Fläche: perifokales
 Ödem. Das Kreuz kennzeichnet die Entnahmestelle der
 Hirngewebsproben.
 Oben: Entnahmestelle bei ausgedehntem perifokalem Ödem
 im ödematösen Bereich
 Unten: Entnahmestelle außerhalb des Ödembezirks bei
 weniger ausgeprägtem Ödem

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 12 bzw. 13 neurochirurgische Patienten, die sich einem intrakraniellen Eingriff (Tumoroperation) unterziehen mußten, mit Dexamethason (2 x 8 mg Decadron/Tag i.m.) oder Aldosteron (2 x 5 mg Aldocorten/Tag i.m.) behandelt. Ein Placebo-Kollektiv mit 13 Patienten erhielt physiologische Kochsalzlösung in entsprechendem Volumen.

Zur Verhinderung von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes wurden täglich im venösen Blut die Na^+ - und K^+ -Konzentration sowie die Osmolalität bestimmt. Ferner wurden die Na^+ - und K^+ -Elimination pro 24 Stunden und die Urin-Osmolalität gemessen. Am Tag der Operation wurden aus perifokalem Hirnrinden- und -markgewebe Proben entnommen, in denen der Wasser-, Na^+ - und K^+ -Gehalt bestimmt wurde. Zusätzliche Daten zur Beurteilung der Therapie wurden aus der täglichen neurologischen Untersuchung der Patienten entnommen.

Während des Vorbehandlungszeitraumes konnte eine subjektive Besserung des klinischen Zustandes der mit Steroid behandelten Patienten festgestellt werden. Fast alle Patienten gaben eine Besserung des Allgemeinzustandes, der Sehstörungen und der Kopfschmerzen an. Im postoperativen Zeitraum hatten die Patienten der beiden Steroidkollektive einen wesentlich besseren Verlauf als die Patienten der Placebo-Gruppe. Unter Berücksichtigung von Bewußtseinslage, postoperativer Rekonvaleszenz, postoperativen Komplikationen war festzustellen, daß in der Placebo-Gruppe nur 3 von 13 Patienten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf zeigten. Dieser Anzahl stehen 5 Patienten mit unkompliziertem Verlauf in der Dexamethason-Gruppe und 8 Patienten in der Aldosteron-Gruppe gegenüber. Insgesamt traten bei 7 Patienten gastrointestinale Blutungen auf, davon gehörten 4 zur Placebo-Gruppe, 2 zur Dexamethason-Gruppe und nur einer zur Aldosteron-Gruppe.

Weder die Analysen des 24-Stunden-Urins noch die des venösen Blutes zeigten Störungen des allgemeinen Elektrolyt- und Wasser-

haushaltes nach Steroidbehandlung. Bei der Analyse der Gewebeproben wurden signifikante Unterschiede der Konzentration labiler Metabolite gefunden. Im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv fand sich in den Gewebeproben aus der perifokalen Hirnrinde nach Vorbehandlung mit Aldosteron und Dexamethason eine signifikant höhere ATP-Konzentration und eine signifikant niedrigere ADP-Konzentration. In der Aldosteron-Gruppe ergab sich gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikant erhöhter Lactatgehalt.

Während des Behandlungszeitraumes traten keine Nebenwirkungen auf, welche auf die Therapie mit Steroiden zurückzuführen wären. Zwei Patienten in der Aldosteron-Gruppe erhielten Kalium zur Deckung des erhöhten renalen Verlustes. Der Wasser- und Na^+ -Gehalt in perifokaler Hirnrinde und -mark unterschied sich weder nach Aldosteron- noch nach Dexamethason-Vorbehandlung von der Kontroll-Gruppe. Die Verbesserung des klinischen Befindens nach Steroid-Behandlung legt den Schluß nahe, daß periphere, i.e. focusferne Ödemareale, welche bei der Entnahme nicht erfaßt wurden, beeinflußt worden sind, und/oder daß andere Steroideffekte mit direkter Wirkung auf die Nervenzellfunktion eine Rolle gespielt haben.

Aus den gemachten Ausführungen kann daher nicht gefolgert werden, daß die Wasser- und Elektrolytbefunde von perifokalen Hirngewebsproben dieser Untersuchung für eine Wirkungslosigkeit der Steroidtherapie des perifokalen Hirnödems sprechen. Die klinischen Ergebnisse widerlegen ebenfalls solche Schlußfolgerungen. Aus den Untersuchungen muß jedoch geschlossen werden, daß die Untersuchungen von perifokalen Hirngewebsproben mit laboranalytischen Methoden nicht in allen Fällen zu brauchbaren Ergebnissen führt. Es ist anzunehmen, daß eine objektive Beurteilung der klinischen Hirnödemtherapie in Zukunft durch eine noch empfindlichere computertomographische Technologie möglich wird.

F. Literaturverzeichnis

1. Aleu, F.P.; Katzman, R.; Terry, R.D.:
Fine structure and electrolyte analyses of cerebral edema induced by alkyl tin intoxication
J. Neuropath. Exp. Neurol. 22: 403, 1963
2. Aleu, F.P.; Edelman, F.L.; Katzman, R.; Scheinberg, L.C.:
Ultrastructural and biochemical analysis in cerebral edema associated with experimental mouse gliomas.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 23: 253, 1964
3. Atkinson, D.E.:
The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers.
Biochemistry 7: 4030, 1968
4. August, J.T.; Nelson, D.H.; Thorn, G.W.:
Response of normal subjects to large amounts of aldosterone.
J. Clin. Invest. 27: 1549, 1958
5. Baethmann, A.:
Die Störung des Kationentransportes beim Hirnödem
Inaugural-Dissertation München, 1968
6. Baethman, A.; Koczorek, Kh.-R.; Reulen, H.J.; Wesemann, W.; Hofmann, H.F.; Angstwurm, A.; Brendel, W.:
Aldosteronantagonisten und Dexamethason im Tierexperiment
In: Bücherl, E.S.; Krück, F.; Leppla, W.; Scheler, F. (Hrsg):
Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Pathophysiologie und Therapie, pp. 163
Schattauer, Stuttgart - New York, 1968
7. Baethmann, A.; Reulen, H.J.; Brendel, W.:
Die Wirkung des Antimetaboliten 6-Aminonicotinamid auf Wasser- und Elektrolytgehalt des Rattenhirns und ihre Hemmung durch Nicotinsäure
Z. ges. exp. Med. 146: 226, 1968
8. Baethmann, A.; Wesemann, W.; Brendel, W.:
Influences of aldosterone and dexamethasone on the enzymatic Activities in the Cerebral Cortex in Adrenalectomized Rats.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 300: 37, 1968
9. Baethmann, A.; Brendel, W.; Koczorek, Kh.-R.; Enzenbach, R.:
Pathophysiologie des traumatischen Hirnödems
Dtsch. med. Wschr. 18: 1020, 1970

10. Baethmann,A.; Brendel,W.; Koczorek,Kh.-R.:
Die Beziehung des zerebralen Elektrolyt- und Wasserhaushaltes zur Nebennierenrinde.
In: Zimmermann,W.B.; Staib,J. (eds): Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie, pp. 383
Schattauer, Stuttgart - New York, 1970
11. Baethmann,A.; Land,W.; Koczorek,Kh.-R., Stass,P.; Brendel,W.:
Immunosuppressive Properties of Corticosteroids
Part I: Aldosterone as Immunosuppressant in Skin Allografts in Rats
Europ.Surg.Res. 3: 40, 1971
12. Baethmann,A.; Van Harreveld,A.:
Physiological and biochemical findings in the central nervous system of adrenalectomized rats and mice
In: Reulen,H.J., Schürmann,K (eds):
Steroids and Brain Edema, pp. 195,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
13. Baethmann,A.; Schmiedek,P.:
Pathophysiology of cerebral edema, chemical aspects
in: K. Schürmann et al. (eds): Advances in Neurosurgery
1: 5, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1973
14. Baethmann,A.; Van Harreveld,A.:
Water and electrolyte distribution in gray matter rendered edematous with a metabolic inhibitor
J.Neuropath.exp.Neurol. 32: 408, 1973
15. Baethmann,A.; Lanksch,W.; Schmiedek,P.:
Formation and treatment of cerebral edema
Neurochirurgia 17: 37, 1974
16. Baethmann,A.; Schmiedek,P.; Oettinger,W.; Guggemos,L.:
Cerebral blood flow and metabolism in adrenalectomized dogs
in: Harper,A.M.; Jennett,W.B.; Miller,J.D. and Rowan, J.O. (eds): Blood Flow and Metabolism in the Brain, 9.44-9.45,
Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975
17. Baethmann,A.; Sohler,K.:
Electrolyte and fluid spaces of rat brain in-situ after infusion with dinitrophenol
J.Neurobiol. 6: 73, 1975
18. Baethmann,A.; Oettinger,W.; Rothenfußer,W.; Schmiedek,P.; Jesch,F.:
Cerebral blood flow and metabolism in adrenal insufficient brain and effects of aldosterone substitution
Proc.Internat.Union Physiol.Sci. 13: 42, 108
Acte de Congres 1977

19. Baethmann, A.
Treatment of cerebral edema with steroid compounds,
Internat. Symposium: Aldosterone-Antagonists in Clinical
Medicine, Nizza, 13. - 15. 4. 1978, Excerpta Medica,
Amsterdam (im Druck)
20. Baethmann, A., Öttinger, W.; Fleischer, B.; Moritake, K.,
Jesch, F.:
Corticosteroids stimulate cerebral energy metabolism;
support for a metabolic action of steroids in brain edema
In: Wüllenweber, R.; Wenker, H.; Brock, M.; Klinger, M. (Hrsg)
Treatment of Hydrocephalus - Computer Tomography
Adv. Neurosurg. 6: 187,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1978
21. Baethmann, A.; Öttinger, W.; Rothenfußer, W.; Geiger, R.:
Biochemical aspects of cerebral edema
In: Mrsulja, B.B.; Rakic, L.; Klatzo, I. (Hrsg)
Pathophysiology of cerebral energy metabolism,
Plenum Press, New York 1978
22. Baethmann, A.:
Das Hirnödeme mechanischer, zirkulatorischer, osmotischer
metabolischer und toxischer Genese
In: Ahnefeld, F.W., et al. (Hrsg): Der bewußtlose Patient.
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie, pp. 56,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1973
23. Bakay, L.; Haque, I.U.:
Morphological and chemical studies in cerebral edema
I. Cold induced edema
J. Neuropath. Exp. Neurol. 23: 393, 1964
24. Bakay, L.:
Morphological and chemical studies in cerebral edema
J. Neurol. Sci. 2: 52, 1965
25. Baker, R.N.; Cancilla, P.A.; Pollock, P.S.; Frommes, S.P.:
The movement of exogenous protein in experimental cere-
bral edema
J. Neuropath. Exp. Neurol. 30: 668, 1971
26. Bartko, P.; Reulen, H.J.; Koch, H.; Schürmann, K.:
Effect of dexamethasone on the early edema following
occlusion of the middle cerebral artery in cats
In: Reulen, H.J.; Schürmann, K. (Ed.): Steroids and Brain
Edema, pp. 127
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
27. Ben-Shmuel, A.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das im Mark-
lager lokalisierte Hirnödeme
Zellforsch. 64: 523, 1964

28. Beks, J.E.F.; Ter Weeme, C.A.; Ebels, E.J.; Walter, W.G.; Wassenaar, J.S.:
Increase in intraventricular pressure in cold induced cerebral edema
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 13: 317, 1965
29. Bergmeyer, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse
Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1970, Band I und II
30. Biglieri, E.G.; Schambelan, M.; Slaton, P.E.; Stockigt, J.R.:
The intercurrent hypertension of primary aldosteronism
Circ. Res. 26 u. 27: 195, 1970
31. Bouzarth, W.F.:
The effect of cortisone, hydrocortisone and ACTH on cerebral function following craniotomy
In: Marrazzi, A.S.; Aprison, M.H. (eds): *Studies of Function in Health and Disease*, pp. 1
Galesburg, State Res. Hosp. Press 1960
32. Bouzarth, W.F.; Shenkin, H.A.; Gutterman, R.:
Adrenal cortical response to neurosurgical problems, noting the effects of exogenous steroids
In: Reulen, H.J.; Schürman, K. (eds): *Steroids and Brain Edema*, pp. 183,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
33. Bouzarth, W.F.; Shenkin, H.A.:
Possible mechanisms of action of dexamethasone in brain injury.
J. Traum. 14: 2, 1974
34. Brendel, W.; Baethmann, A.; Reulen, H.J.:
Die Deutung der Harnstoffwirkung beim Hirnödem
Langenbecks Arch. f. klin. Chir. 313: 970, 1965
35. Brendel, W.; Müller, Ch.; Reulen, H.J.; Meßmer, K.:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie II. Beziehungen zur klinischen und biologischen Überlebenszeit.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 288: 220, 1966
36. Brilmayer, H.; Marguth, F.:
Störungen im Zwischenhirn-Hypophysensystem bei Hirntumoren
Dt.Z.Nervenheilk. 176: 441, 1957
37. Brinkmann, R.; Cramon, D.von; Schulz, H.:
The Munich Coma Scale (MCS)
J.Neurology Neurosurg.Psych. 39: 8, 788, 1976

38. Brock,M.; Beck,J.; Markakis,E.; Dietz,H.:
The importance of intracranial pressure gradients for regional cerebral blood flow.
Minerva Medica 13: 194, 1971
39. Brock,M.; Hadjidimos,A.; Deruaz,J.P.; Schürmann,K.:
Regional cerebral blood flow and vascular reactivity in cases of brain tumor.
In: *Brain and Blood Flow.*, pp. 281
Pitmann Medical and Scientific Publishing Co., London, 1971
40. Broman,T.:
The permeability of the cerebrospinal vessels in normal and pathological conditions
Copenhagen, Munksgaard, 1949
41. Cantore,G.; Guidetti,B.; Virno,M.:
Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure
J. Neurosurg. 21: 278, 1964
42. Chou,S.:
Experimental brain tumors in rabbits and associated cerebral edema.
Lancet 81: 78, 1961
43. Clasen,R.A.; Brown,D.V.L.; Leavitt,S.; Hass,G.M.:
The production by liquid nitrogen of acute closed cerebral lesions.
Surg. Gynec. Obstet. 96: 605, 1953
44. Clasen,R.A.; Cooke,P.M.; Pandolfi,S.; Carnecki,G.; Bryar,G.:
Hypertonic urea in experimental cerebral edema
Arch. Neurol. 12: 424, 1965
45. Clemente,C.; Holst,E.A.:
Pathological changes in neurons, neuroglia and blood-brain barrier induced by X-irradiation of heads of monkeys
Arch. Neurol. Psychiat. 71: 66, 1954
46. Conn,J.W.:
Clinical characteristics of primary aldosteronism
Am. J. Surg. 107: 159, 1964
47. Cornog,J.L.jr.; Gonatas,N.K.; Feierman,J.R.:
Effects of intracerebral injection of ouabain on the fine structure of rat cerebral cortex
Amer. J. Path. 51: 572, 1967

48. Crabbé, J.:
The sodium retaining action of aldosterone
Editions Arsacia Presse Acad. Fur. Brüssel, 1963
49. Cushing, H.:
Some experimental and clinical observations concerning
states of increased intracranial tension
Amer. J. Med. Sci. 124: 375, 1902
50. Cushing, H.:
Peptic ulcers and the interbrain
Surg. Gynecol. Obstet. 55: 1, 1932
51. De Vellis, J.; English, D.:
Hormonal control of glycerolphosphate dehydrogenase
in the rat brain
J. Neurochem. 14: 1061, 1968
52. Distler, A., Just, H.J.; Philipp, Th.:
Pathogenese des Hochdruckes bei primärem Aldosteronismus
Dt. Med. Wschr. 98: 100, 1973
53. Edelman, I.S.; Fanestil, D.D.:
Mineralocorticoids
In: Litwack, G. (ed.): Biochemical Actions of Hormones
Academic Press, New York 1: 321, 1970
54. Faupel, G.; Reulen, H.J.; Müller, D.; Schürmann, K.:
Double blind study on the effects of steroids in
severe closed head injury
in: Pappius, H.M.; Feindel, W. (eds): Dynamics of Brain
Edema, pp. 337, Springer, Berlin - Heidelberg - New
York, 1976
55. Foley, J.M.; Chambers, R.A.; Adams, R.D.:
The effect of cortisone on the early repair of
brainwounds in guinea pigs
J. Neuropath. Exp. Neurol. 12: 101, 1953
56. French, L.A.; Galicich, J.H.:
The use of steroids for control of cerebral edema
Clin. Neurosurg. 10: 212, 1962
57. Galicich, J.H.; French, L.A.; Melby, J.C.:
Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema
associated with brain tumors
Lancet 81: 46, 1961
58. Galicich, J.H.; French, L.:
Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema
resulting from brain tumors and brain surgery
Amer. Practit. 12: 169, 1961

59. Gänshirt, H.:
Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung
bei Liquordrucksteigerung und beim Hirnödem
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1957
60. Gerschenfeld, H.M.; Wald, F.; Zadunaisky; De Robertis, E.D.P.:
Function of astroglia in the water ion metabolism of the
central nervous system
Neurology, 9: 412, 1959
61. Gobiet, W.:
The influence of various doses of dexamethason on intra-
cranial pressure in patients with severe head injury
in: Pappius, H.M.; Feindel, W. (eds): Dynamics in Brain
Edema, pp. 351, Springer, Berlin - Heidelberg - New
York, 1976
62. Gobiet, W.; Brock, W.J.; Liesegang, J.; Grote, W.:
Treatment of acute cerebral edema with high doses of
dexamethasone
in: Beks, J.E.F.; Bosch, ; Brock, W.J. (eds): Intracranial
Pressure III, pp. 231, Springer, Berlin - Heidelberg -
New York, 1976
63. Grenell, R.G.; McCawley, E.L.:
Central Nervous System Resistance
III. The effect of adrenal cortical substance on the CNS
J. Neurosurg. 4: 508, 1947
64. Grenell, R.G.; Mendelsohn, T.:
Adrenal steroids and cerebrovascular permeability.
Preliminary note
Bull. Univ. Maryland School of Med. 9: 56, 1954
65. Gurcay, O.; Wilson, Ch.; Parker, M.; Eliason, J.:
Corticosteroid effect on transplantable rat glioma
Arch. Neurol. 24: 266, 1971
66. Hadjidimos, A.; Brock, M.; Haas, J.P.; Dietz, H.; Wolf, R.;
Ellger, M.; Fischer, F.; Schürmann, K.:
Correlation between rCBF angiography, EEG and scanning
in brain tumors
In: Cerebral Blood Flow, pp. 190
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1969
67. Haymaker, W.:
Morphological changes in the nervous system following
exposure to ionizing radiation
In: Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System
Internat. Atomic Energy Agency, Vienna, pp. 309, 1962

68. Herzog, I.; Levy, W.A.; Scheinberg, L.C.:
Biochemical and morphologic studies of cerebral edema associated with intracerebral tumors in rabbits
J. Neuropath. Exp. Neurol. 24: 244, 1965
69. Hirano, A.; Becker, M.H.; Zimmermann, H.M.:
The use of peroxylase as a tracer in studies of alterations in the blood brain barrier
J. neurol. Sci. 10: 205, 1970
70. Hoagland, H.; Bergen, J.R.; Slocumbe, R.A.; Hung, C.:
Head blood flow, oxygen consumption and electrical activity in relation to the adrenal cortex
Ann. N.Y. Acad. Sci. 56: 659, 1953
71. Hofmann, H.F.; Reulen, H.J.:
Untersuchungen über Wasser- und Elektrolytstörungen beim experimentellen traumatischen Hirnödem
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 302: 151, 1963
72. Hossmann, K.A.:
Development and resolution of ischemic brain swelling
In: Pappius, H.M.; Feindel, W. (eds): Dynamics of Brain Edema, pp. 219,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1976
73. Ingraham, F.D.; Matson, D.D.; McLaurin, R.L.
Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas
New England J. Med. 246: 568, 1952
74. Ishii, S.; Hayner, R.; Kelly, W.A.; Evans, J.P.:
Studies of cerebral swelling
II. Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression
J. Neurosurg. 16: 152, 1959
75. Ito, U.; Go, K.G.; Walker, J.T.; Spatz, M.; Klatzo, J.:
Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils
Acta neuropath. 34: 1, 1976
76. James, H.E.; Madauss, W.C.; Tibbs, P.A.; McCloskey, J.J.; Bean, J.R.:
The effect of high dose dexamethasone in children with severe closed head injury (noch unveröffentlicht)
77. Kamada, T.; Fusamoto, H.; Kawano, S.; Noguchi, M.; Hiramatsu, K.; Masuzawa, M.; Abe, H.; Fujii, C.; Sugimoto, T.:
Gastrointestinal bleeding following head injury
A clinical study of 433 cases
J. Trauma 17: 1, 44, 1977

- 77a. Karlson, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und
Naturwissenschaftler, pp. 242,
Thieme, Stuttgart, 7. Aufl. 1970
78. Kassirer, J.P.; Appleton, F.M.; Chazam, J.A.; Schwarz, W.:
Aldosterone in metabolic alkalosis
J. Clin. Invest. 47: 15, 1967
79. Kazner, E.; Lanksch, W.; Steinhoff, H.; Wilske, J.:
Die axiale Computertomographie des Gehirnschädels -
Anwendungsmöglichkeiten und klinische Ergebnisse
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 43: 10, 487, 1975
80. Kinne, R.; Kirsten, R.:
Der Einfluß von Aldosteron auf die Aktivität mitochon-
drialer und cytoplasmatischer Enzyme in der Rattenniere.
Pflügers Arch. 300: 244, 1968
81. Kirsten, E.; Kirsten, R.; Leaf, A.; Sharp, G.W.G.:
Increased activity of enzymes of the tricarboxylic acid
cycle in response to aldosterone in the toad bladder
Pflügers Arch. 300: 213, 1968
82. Kjällquist, A.; Siesjö, B.K.; Zwetnow, N.:
Effects of increased intracranial pressure on cerebral
blood flow and on cerebral venous pO_2 , pCO_2 , pH, lactate
and pyruvate
Acta physiol. scand. 75: 267, 1969
83. Klatzo, I.; Piraux, A.; Laskowski, E.J.:
The relationship between edema, blood-brain-barrier
and tissue elements in a local brain injury
J. Neuropath. Exp. Neurol. 17: 548, 1958
84. Klatzo, I.; Miquel, J.; Tobias, C.; Haymaker, W.:
Effects of alpha particle radiation on the rat brain,
including vascular permeability and glycogen studies
J. Neuropath. Exp. Neurol. 20: 459, 1961
85. Klatzo, I.; Wisniewski, H.; Smith, D.E.:
Observations on penetration of serum proteins into
the central nervous system
In: De Robertis, E.; Carrera, B., (eds): Progress in
Brain Research 15: 73, 1965
86. Klatzo, I.:
Neuropathological aspects of brain edema
J. Neuropath. Exp. Neurol. 26: 1, 1967

87. Kobrine, A.I.; Kempe, L.G.:
Studies in head injury
II. Effect of dexamethasone on traumatic brain swelling
Surg. Neurol. 1: 38, 1973
88. Kocher, T.:
Hirnerschütterungen, Hirndruck und chirurgische Eingriffe
bei Hirnkrankheiten
In: Nothnagel: Spez. Pathologie und Therapie, pp. 5
Wien, Holder, A., 1901
89. Koczorek, KH.-R.; v.Bubnoff, M.; Riecker, G.:
Acidose und Aldosteron
Klin. Wschr. 40: 113, 1962
90. Koczorek, KH.-R.; Angstwurm, H.; Baethmann, A.; Engelhardt, D.;
Reulen, H.-J.; Schmiedek, P.; Vogt, W.; Simon, B.; Frick, E.;
Brendel, W.:
Aldosteronausscheidung beim Pseudotumor cerebri - einer
klinischen Form des Hirnödems unbekannter Ursache
In: Bücherl, E.S.; Krück, F.; Leppla, W.; Scheler, F. (Hrsg):
Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaus-
haltes, pp. 177,
Schattauer, Stuttgart - New York 1968
91. Kofman, S.; Garvin, J.S.; Nogamani, D.; Taylor, S.G.:
Treatment of cerebral metastases from breast carcinoma
with prednisolone
J. Amer. Med. Ass. 163: 1473, 1957
92. Kramer, G.:
Zur medikamentösen Regulierung des Wasserhaushaltes
beim Hirnödem
Med. Welt, 42: 2238, 1964
93. Krück, F.:
Stressbedingte humorale Reaktionen
In: Bücherl, E.S., et al. (Hrsg): Postoperative Störungen
des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, pp. 3
Schattauer, Stuttgart - New York, 1968
94. Kullberg, G.; West, K.A.:
Influence of corticosteroids on the ventricular fluid
pressure
Acta Neurol. Scand. Suppl. 13: 41, 445, 1965
95. Langfitt, T.W.; Weinstein, J.D.; Kassell, N.F.; Simeone, F.A.:
Transmission of increased intracranial pressure
J. Neurosurg. 21: 989, 1964
96. Lampert, P.; O'Brien, J.; Garrett, R.:
Hexachlorophene encephalopathy
Acta Neuropath. 23: 326, 1973

97. Lassen, N.A.; Ingvar, D.H.:
Quantitative und regionale Messung der Hirndurchblutung
In: Gänshirt, H. (Hrsg): Der Hirnkreislauf, pp. 342
Thieme, Stuttgart 1972
98. Lee, J.C., Bakay, L.:
Ultrastructural changes in the edematous central nervous system
I. Triethyl tin edema
Arch. Neurol. 13: 48, 1965
99. Lee, J.C., Bakay, L.:
Ultrastructural changes in the edematous central nervous system - II. Cold induced edema
Arch. Neurol. 14: 36, 1966
100. Lierse, W.:
Ultrastrukturelle Hirnveränderungen der Ratte nach Gaben von 3-Acetyl-Pyridin
Z. Zellforsch. Abt. Histochem. 67: 86, 1965
101. Ljunggren, B.; Norberg, K.; Siesjö, B.K.:
Influence of tissue acidosis upon restitution of brain energy metabolism following total ischemia
Brain Res. 77: 173, 1974
102. Long, D.M.; Hartmann, J.F.; French, L.A.:
The response of experimental cerebral edema to glucocorticosteroid administration
J. Neurosurg. 24: 843, 1966
103. Long, D.M.; Hartmann, J.F.; French, L.A.:
The ultrastructure of human cerebral edema
J. Neuropath. Exp. Neurol. 24: 373, 1966
104. Magee, P.N.; Stoner, H.P.; Barnes, J.M.:
The experimental production of edema in the central nervous system of the rat by triethyl compounds
J. Path. Bact. 73: 107, 1957
105. Marshall, L.F.; King, J.; Langfitt, T.W.:
The complications of high dose corticosteroid-therapy in neurosurgical patients: A prospective study
Ann. Neurol. 1: 2, 1977
106. Maxwell, R.E.; Long, D.M.; French, L.A.:
The clinical effects of a synthetic gluco-corticoid used for brain edema in the practice of neurosurgery
In: Steroids and Brain Edema, pp. 219,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972

107. Moreno, M.; Murphy, C.; Goldsmith, C.:
Increase in serum potassium resulting from the administration of hypertonic mannitol and other solutions
J. Lab. Clin. Med. 73: 291, 1969
- 107a. Müller, J.:
Alterations of aldosterone biosynthesis by rat adrenal tissue due to increased intake of sodium and potassium
Acta Endocrinologica 58: 27, 1968
108. Naunyn, B.; Schreiber, J.:
Über Gehirndruck
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 14: 1, 1881
109. Öttinger, W.:
Die Wirkung von Aldosteron auf das perifokale Hirnödem des Menschen
Inaugural-Dissertation, München, 1975
110. Öttinger, W.; Baethmann, A.; Rothenfußer, W.; Geiger, R.; Mann, K.:
Tissue and plasma factors in cerebral edema
In: Pappius, H.M.; Feindel, W., (eds): Dynamics of Brain Edema, pp. 161,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1976
111. Olesen, J.:
Total CO₂, lactate and pyruvate in brain biopsies taken after freezing the tissue in situ
Acta Neurol. Scand. 46: 141, 1970
112. Olsson, Y.; Crowell, R.M.; Klatzo, I.:
The blood-brain-barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery
Acta Neuropath. 18: 89, 1971
113. O'Malley, B.W.:
Mechanisms of action of steroid hormones
New England J. Med. 284: 370, 1971
114. Pappius, H.M.; Gulati, D.R.:
Water and electrolyte content of cerebral tissue in experimentally induced edema
Acta Neuropath. 2: 451, 1963
115. Pappius, H.M.; Dayes, L.A.:
Hypertonic urea - its effect on the distribution of water and electrolytes in normal and edematous brain tissues.
Arch. Neurol. 13: 395, 1965

116. Pappius, H.M.; McCann, W.P.:
Effects of steroids on cerebral edema in cats
Arch. Neurol. 20: 207, 1969
117. Patten, B.M.; Mendell, J.; Bruun, B.; Curtin, W.; Carter, S.:
Double blind study of the effects of dexamethasone
on acute stroke
In: Reulen, H.J.; Schürmann, K. (Eds): Steroids and Brain
Edema, pp. 259
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
118. Paul, B.:
Das dosierte 2,4-Dinitrophenolödem am Hund - ein Modell
zur Erzeugung unterschiedlich stark ausgebildeter Hirn-
ödeme
Z. Exper. Chir. 4: 46, 1971
119. Pia, H.W.:
Die Schädigung des Hirnstammes bei raumfordernden Pro-
zessen des Gehirnes. Ein Beitrag zur Pathogenese und
Klinik von Massenverschiebungen des Gehirnes
Acta Neurochir. 8: 4, 1957
120. Pilapil, V.R.:
Hexachlorophene toxicity in an infant
Amer. J. Dis. Child. 111, 333, 1966
121. Pollay, M.:
Formation of cerebrospinal fluid
J. Neurosurg. 42: 665, 1975
122. Prados, M.; Strowger, B.; Feindel, W.H.:
Studies on cerebral edema
II. Reaction of the brain to exposure to air -
physiological changes
Arch. Neurol. Psych. 54: 290, 1945
123. Raimondi, A.J.; Evans, J.P.; Mullan, S.:
Studies on cerebral edema
III. Alterations in the white matter: an electron-
microscopic study using ferritin as a labelling compound
Acta neuropath. 2: 177, 1962
124. Rapoport, S.I.; Bachmann, D.S.; Thompson, H.K.:
Chronic effects of osmotic opening of the blood-brain-
barrier in the monkey
Science 176: 1243, 1972
125. Rasmussen, T.; Gulati, D.R.:
Cortisone in the treatment of postoperative cerebral edema
J. Neurosurg. 19: 535, 1962

126. Redondo,A.; Le Beau,J.:
Complications de la corticothérapie en neuro-chirurgie
Neurochir. Paris, 19: 5, 491, 1973
127. Reichardt,M.:
Zur Entstehung des Hirndruckes
Dtsch. Z. Nervenheilk. 28: 306, 1905
128. Reichardt,M.:
Über die Bestimmung der Schädelkapazität an der Leiche
Allg. Z. Psychiat. 62: 787, 1905
129. Reichardt,M.:
Hirnschwellung
Allg. Z. Psychiat. 75: 34, 1919
130. Reichardt,M.:
Hirndruck, Hirnerschütterung, Schock
In: Reichardt,M. (Hrsg.): Handbuch der normalen und
pathologischen Physiologie, pp. 103
Springer, Berlin, 10: 1927
131. Reichardt,M.:
Das Hirnödem, Anhang: Die Hirnschwellung
In: Lubarsch,O.; Henke,F.; Rössle,R. (Hrsg.): Handbuch
der speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie,
pp. 1229
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 13: B, 1957
132. Reulen,H.J.; Aigner,P.; Brendel,W.; Messmer,K.:
I. Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen
während Hypothermie bis 0°C und Wiedererwärmung
Pflügers Arch. ges. Phys. 281: 73, 1964
133. Reulen,H.J.; Baethmann,A.; Hoffmann,H.F.:
Disturbance of the active transport of sodium and
potassium as a cause of cerebral edema and its treatment
Proc. of the IIIrd. Int. Congr. of Neurological Surg.
Copenhagen 23.-28. Aug. 1965, Excerpta Medica, Amsterdam
134. Reulen,H.J.; Aigner,P.; Brendel,W.; Messmer,K.:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie
I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0°C und Wieder-
erwärmung
Pflüg. Arch. 288, 197, 1966
135. Reulen,H.J.; Baethmann,A.:
Das Dinitrophenolödem - Ein Modell zur Pathophysiologie
des Hirnödems
Klin. Wschr. 45: 149, 1967

136. Reulen,H.J.; Samii,M.; Koczorek, KH.-R.; Baethmann,A.; Schürmann,K.:
Diuretica beim cerebralen Ödem
In: Thürau,K.; Jahrmärker,H. (Hrsg.): Renaler Transport und Diuretica, pp. 469
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1969
137. Reulen,H.J.; Medzihradsky,F.; Enzenbach,R.; Marguth,F.; Brendel,W.:
Electrolytes, fluids and energy metabolism in human cerebral edema
Arch. Neurol. 21: 517, 1969
138. Reulen,H.J.; Steude,U.; Brendel,W.; Hilber,C.; Prusiner,S.:
Energetische Störung des Kationentransportes als Ursache des intrazellulären Hirnödems
Acta Neurochir. 22: 129, 1970
139. Reulen,H.J.; Hadjidimos,A.; Schürmann,K.:
Der Einfluß von Dexamethason auf den Wasser- und Elektrolytgehalt und die regionale Hirndurchblutung beim perifokalen Hirnödem des Menschen
In: Reulen,H.J.; Schürmann,K. (Hrsg.): Steroids and Brain Edema, pp. 239
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
140. Reulen,H.J.; Hadjidimos,A.; Hase,U.:
Steroids in the treatment of brain edema
In: Schürmann,K., et al. (Eds.): Brain Edema Cerebello-pontine angle tumors
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1973
141. Reulen,H.J.:
Überwachung und Behandlung der Schwer-Schädel-Hirnverletzten im allgemeinen Krankenhaus
Langenbecks Arch. Chir. 334: 385, 1973
142. Roberts,H.T.:
Supportive Adrenocorticoid therapy in acute and subacute cerebrovascular accidents with particular reference to brain stem involvement
J. Amer. Geriatr. Sci. 6: 686, 1958
143. Rovit,R.L.; Hagan,R.:
Steroids and cerebral edema: The effects of glucocorticoids on abnormal capillary permeability following cerebral injury in cats
J. Neuropath. Exp. Neurol. 27: 277, 1968
144. Russek,H.J.; Johnson,B.L.; Russek,A.S.:
Cortisone in the immediate therapy of apoplectic stroke
J. Amer. Geriatr. Sci. 2: 216, 1954

145. Sato,O.; Hara,M.; Asai,T.; Tsungane,R.; Kageyama,N.:
The effect of dexamethasone phosphate on the production
rate of cerebrospinal fluid in the spinal subarachnoid
space of dogs
J. Neurosurg. 39: 480, 1973
146. Scheinberg,L.C.; Herzog,I.; Taylor,J.M.; Katzman,R.:
Cerebral edema in brain tumors, ultrastructural and
biochemical studies
Ann. N.Y. Acad. Sci. 159: 509, 1969
147. Scheler,F.:
Postoperative Störungen der Nierenfunktion
In: Bücherl,E.S., et al.: Postoperative Störungen des
Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, pp. 73
Schattauer, Stuttgart - New York, 1968
148. Schmiedek,P.; Baethmann,A.; Brendel,W.; Schneider,E.;
Enzenbach,R.; Marguth,F.:
Treatment of cerebral edema in man with spiro lactone
In: Brock,M.; Dietz,H., (eds.): Intracranial pressure,
pp. 254
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1972
149. Schmiedek,P.; Baethmann,A.; Sippel,G.; Öttinger,W.;
Enzenbach,R.; Marguth,F.; Brendel,W.:
Energy state and glycolysis in human cerebral edema -
The application of a new freeze-stop technique
J. Neurosurg. 40: 351, 1974
150. Schmiedek,P.; Öttinger,W.; Baethmann,A.; Enzenbach,R.;
Marguth,F.:
Aldosterone - A new therapeutic principle for the treat-
ment of brain edema in man
Acta Neurochir. 30: 59, 1974
151. Schneider,E.:
Die Wirkung von Spirolacton auf das perifokale Hirn-
ödem des Menschen
Inaugural-Dissertation, München, 1974
152. Seeger,W.:
Atemstörungen bei intrakraniellen Massenverschiebungen
Acta Neurochir. 17: 131, 1968
153. Selbmann,H.K., Kereck,H.:
Technischer Bericht Nr. 1 der Ludwig-Maximilians-Univer-
sität München, 1975
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung
Statistik und Biomathematik

154. Shabo,A.L.; Maxwell,D.S.:
The subarachnoid space following the introduction of a foreign protein: An electron microscopic study with peroxydase
J. Neuropath. Exp. Neurol. 30: 506, 1971
155. Shapiro,H.M.; Wyte,S.R.; Loeser,J.:
Barbiturate-augmented hypothermia for reduction of persistent intracranial hypertension
J. Neurosurg. 40: 1, 90, 1974
156. Shenkin,H.A., Goluboff,B., Haft,H.:
The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery
J. Neurosurg. 19: 897, 1962
157. Shenkin,H.A.; Bouzarth,W.F.; Tatsumi,T.:
The analysis of body water compartments in post-operative craniotomy patients
Part 1: The effects of major brain surgery alone
Part 2: The effect of mannitol administered postoperatively
J. Neurosurg. 28: 5, 417, 1968
158. Shenkin,H.A.; Bouzarth,W.F.:
Clinical methods of reducing intracranial pressure
Role of the cerebral circulation
New Engl. J. Med. 282: 1465, 1970
159. Siegel,B.A., Studer,R.K.:
Steroid therapy of brain edema
Arch. Neurol. 27: 209, 1972
160. Siesjö,B.K.; Nilsson,L.:
The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular lactate and pyruvate concentration in rat brain
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27: 83, 1971
161. Sperl,jr.M.P.; Svien,H.J.; Goldstein,N.P.; Kernohan,J.W.; Grindlay,J.H.:
Experimental production of local cerebral edema by an expanding intracerebral mass
Proc. Mayo. Clin. 32: 744, 1957
162. Stastny,F.:
Hydrocortisone as a possible inducior of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ in the chick embryo cerebral hemispheres
Brain Res. 25: 397, 1971
163. Sterioff,S.; Orringer,M.B.; Cameron,J.L.:
Colon perforations associated with steroidtherapy
Surg. 75: 1, 56, 1974

164. Tarazi, R.C.; Ibrahim, M.M.; Bravo, E.L.; Dustan, H.P.:
Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism
New Engl. J. Med. 298: 1330, 1973
165. Teasdale, G.; Jennett, B.:
Assessment of coma and impaired consciousness -
A practical scale
Lancet 2: 81, 1974
166. Thilman, J.; Zeumer, H.:
Untersuchungen zur Behandlung des Hirnödems mit hohen
Dosen Furosemid
Dtsch. Med. Wschr. 99: 932, 1974
167. Tönnis, W.:
Pathophysiologie und Klinik der intrakraniellen Druck-
steigerung
In: Olivecrona, H.; Tönnis, W. (Hrsg.): Handbuch der
Neurochirurgie B I/1, pp. 208.
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1959
168. Torack, R.M.; Terry, R.D.; Zimmermann, H.M.:
The fine structure of cerebral fluid accumulation
II. Swelling produced by triethyl tin poisoning and its
comparison with that in the human brain
Amer. J. Pathol. 36: 273, 1960
169. Toughstone, J.; Kasparow, M.; Hughes, P.; Horwitz, M.:
Corticosteroids in human brain
Steroids 7: 205, 1966
170. Truniger, B.:
Wasser- und Elektrolyt-Fibel
2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1969
171. Turner, P.T.; Harris, A.B.:
Ultrastructure of exogenous peroxylase in cerebral
cortex
Brain Res. 74: 305, 1974
172. Tytus, T.S.; Steltzer, H.S.; Kahn, E.A.:
Cortisone as an aid in the surgical treatment of
craniopharyngiomas
J. Neurosurg. 12: 555, 1955
173. Weed, L.H.; McKibben, P.S.:
Pressure changes in cerebrospinal fluid following intra-
venous injection of solutions of various concentrations
Amer. J. Physiol. 48: 512, 1919

174. Werning,C.; Siegenthaler,W.:
Richtlinien der Diuretica-Therapie
Dtsch. Med. Wschr. 10: 523, 1970
175. Wesemann,W.; Rohde,J.:
Elektrolyt-Störungen und Säure-Basen-Gleichgewichts-
verschiebungen bei neurochirurgischen Patienten
In: Kienle,G. (Ed.): Hydrodynamik, Elektrolyte und
Säure-Basen-Haushalt in Liquor und Nervensystem
Thieme, Stuttgart, 1967
176. Wesemann,W.; Pia,H.W.:
Aldadiene-Kalium in der Neurochirurgie
In: Bücherl,E.S. et al. (Eds.): Postoperative Störungen
des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, pp. 259
Schattauer, Stuttgart - New York 1968
177. Westergaard,E.; Go,G.; Klatzo,I.; Spatz,M.:
Increased permeability of cerebral vessels to horseradish
peroxydase induced by ischemia in mongolian gerbils
Acta Neuropath. 35: 307, 1976
178. Wolff,H.P.; Bette,L.; Blaise,H.; Düsterdieck,G.;
Jahnecke,J.; Kobayashi,T., Krück,F.; Lommer,D.; Schieffer,
H.:
Role of aldosterone in edema formation
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139: 285, 1966
179. Woodbury,D.M.:
Biochemical effects of adrenocortical steroids on the
central nervous system
In: Lajtha, A. (Ed.): Handbook of Neurochemistry 7: 255,
Plenum Press 1972
180. Yates,A.J.; Thelmo,W.; Pappius,H.M.:
Postmortem changes in the chemistry and histology of
normal and edematous brain
Amer. J. Path. 79: 3, 1975
181. Zülch,K.J.:
Morphologische Befunde bei Hirnschwellung
Zentralblatt Neurochir. 5: 166, 1940
182. Zülch,K.J.:
Hirnschwellung und Hirnödem
Dtsch. Z. Nervenheilk. 170: 179, 1953
183. Zülch,K.J.:
Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer
Darstellung, pp. 24
Joh. Ambrosius Barth, Leipzig, 1958

184. Zülch, K.J.:

Neuropath. aspects and histological criteria of brain edema and brain swelling

In: Klatzo, I.; Seitelberger, F. (Eds.): Brain Edema,
pp. 95

Springer, Wien - New York 1967

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut.

Herrn Prof. Dr. F. Marguth, Herrn Prof. Dr. E. Kazner, Herrn Dr. W. Jacoby, den Herren Priv. Doz. Dr. O. Gratzl, Dr. R. Fahlbusch, Dr. W. Lanksch sowie Herrn Dr. O. Beck von der Neurochirurgischen Klinik der Universität danke ich für die Unterstützung bei der Auswahl der Patienten und die freundliche Überlassung der intraoperativ gewonnenen Gewebeproben. Den Schwestern und Pflegern der Klinik gilt mein Dank für ihre Mithilfe bei der Betreuung der Patienten. Herrn Priv. Doz. Dr. W. Lanksch danke ich für die Ausarbeitung des neurologischen Untersuchungsschemas.

Herrn Dr. P. Schmiedek danke ich für die Einführung in die Thematik und seine Mithilfe bei der Betreuung der Patienten.

Herrn Priv. Doz. Dr. A. Baethmann gilt mein besonderer Dank für seine Unterstützung bei der Ausarbeitung und die Durchsicht der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. K. Überla, Herrn Priv. Doz. Dr. H.-K. Selbmann sowie den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik danke ich für die Anregungen und ihre Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studie.

Nicht zuletzt bin ich Frau R. Höbl und Frä. I. Hoffmann für ihre ausgezeichnete technische Assistenz sowie Frä. B. Komarek, Frä. H. Kuschke und Frä. M. Stempfle für die Anfertigung der Fotoarbeiten zu besonderem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Geboren: 03. 03. 1949 in Steinhöring, Kreis Ebersberg
Eltern: Ludwig Guggemos und Frau Lucretia, geb. Torley

Schulausbildung:

1955 - 61 Volksschule Ebersberg
1961 - 65 Mädchen-Realschule Erding (Mittlere Reife)
1965 - 66 Salvator Realschule, München
(Übergangsklasse)
1966 - 69 Max-Josef-Stift, München-Bogenhausen
(Abitur)

Studium: Sommer-Semester 1970 bis Wintersemester 1975/76
Ludwig Maximilians-Universität München
Vorphysikum: Frühjahr 1971
Physikum: Herbst 1972
Famulaturen an der Neurochirurgischen Klinik der
Universität München (Direktor: Prof. Dr. F. Marguth)
Staatsexamen: April - Juli 1976

Medizinalassistentenzeit:

Januar - April 1977: Institut für Chirurgische For-
schung der Universität München
Mai - August 1977: V. Medizinische Abteilung des
Städt. Krankenhauses München-
Schwabing
(Chefarzt: Prof. Dr. Kaess)
September - Dezember 1977: I. Chirurgische Abteilung
des Städt. Krankenhauses München-
Schwabing
(Chefarzt: Dr. M. Schmid)
Approbation: 01. 02. 1978

Seit 01. 01. 1978 Assistentin am Institut für Chirurgische
Forschung.

Seit August 1976 verheiratet mit Dr. med. Christian Chaussy

